

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/009589 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 471/00,  
A61K 31/00, A61P 25/00 // C07D 471/04, 231:00, 221:00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007238

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. Juli 2003 (07.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 32 572.3 18. Juli 2002 (18.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEURER, Achim  
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).  
LUTHLE, Joachim [DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489  
Wülfrath (DE). WIRTZ, Stephan-Nicholas [DE/DE];  
Brillerstr. 40, 42105 Wuppertal (DE). KÖNIG, Ger-  
hard [DE/US]; 10 Linden St., Arlington, MA 02476  
(US). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-  
bel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). STAHL, Elke  
[DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach  
(DE). SCHREIBER, Rudy [DE/DE]; 1074 Marcussen  
Drive, Menlo Park, CA 94025 (US). WUNDER, Frank  
[DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE).  
LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553  
Velbert (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL 2,5-DISUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE 2,5-DISUBSTITUIERTE PYRIMIDINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel 2,5-disubstituted pyrimidine derivatives, which stimulate the soluble guanylate cyclase, method for production and use thereof for the production of medicaments, in particular medicaments for the treatment of central nervous system diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,5-disubstituierte Pyrimidin-Derivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

WO 2004/009589 A1

### Neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre  
5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

Eines der wichtigsten zellulären Signalübertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),  
10 das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriure-  
15 tische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten mindestens ein Häm pro Heterodimer. Die Hämgruppen sind Teil des regulatorischen Zentrums und haben eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms  
20 gebunden werden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO kann am Eisen-Zentralatom des Häms gebunden werden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer als die durch NO ist.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,  
30 welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein. Bei

Alzheimer Patienten beispielsweise ist die NO-stimulierte Aktivität der löslichen Guanylatcyclase im Gehirn (cortex cerebalis) stark reduziert.

5 Durch Applikation von Dizocilpine, welches zu einem reduzierten cGMP-Spiegel führt, kann ein reduziertes Lernverhalten bei Versuchstieren beobachtet werden (Yamada et al., Neuroscience 74 (1996), 365-374). Diese Beeinträchtigung kann durch Injektion von 8-Br-cGMP, einer membrangängigen Form von cGMP, aufgehoben werden. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen, die zeigen, dass sich der cGMP-Spiegel im Gehirn nach Lern- und Gedächtnisaufgaben erhöht.

10

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz für die Stimulation der löslichen Guanylatcyclase.

15

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf der Freisetzung von NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Bindung am Eisenzentralatom des Häms. Neben  
20 den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

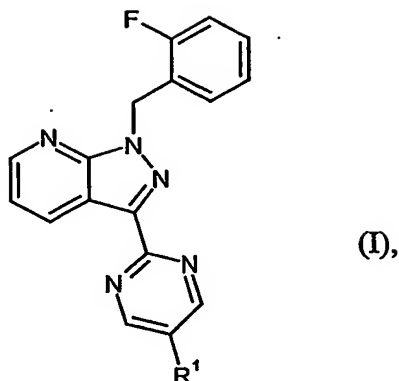
In den letzten Jahren wurden Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO, stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood  
25 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazol-  
30 derivate (WO 98/16223).

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 02/4229, WO 02/4300, WO 02/4301 und WO 02/4302 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche unterschiedliche Reste aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in-vitro-Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften, wie beispielsweise ihres Verhaltens in der Leber, ihres pharmakokinetischen Verhaltens, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung und ihres Metabolisierungswegs einige Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrimidinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen. Ein zusätzlicher Vorteil neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten im Zentralnervensystem (z.B. Lern- und Gedächtnisstörungen) wäre eine erhöhte Selektivität gegenüber peripheren kardiovaskulären Wirkungen. Diese sollte ebenfalls (z.B. durch bessere Hirngängigkeit) gegenüber dem Stand der Technik verbessert werden.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch die Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst.

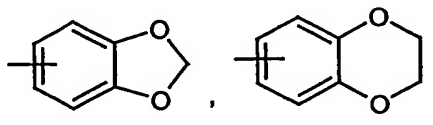
Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel



in welcher

5  $R^1$  C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

10 oder eine Gruppe der Formel



oder

15 über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe -NHR<sup>2</sup>, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist, und

20  $R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

oder

C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert ist, bedeuten

5 und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Sofern in R<sup>1</sup> asymmetrische C-Atome enthalten sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Enantiomere, Diastereomere oder Mischungen aus diesen vorliegen. Diese Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen  
10 Bestandteile trennen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure,  
20 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B.  
25 Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Rahmen der Erfindung stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder ihrer Salze mit Lösungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol.

- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert. Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert. Butoxycarbonyl.

25 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, 10 Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

15 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 12 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidiny, Thiopyranyl, Morpholiny, 20 Perhydroazepiny, 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanyl, 1-Oxa-4,7-diazaspiro[5.4]-decanyl, 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decanyl, 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decanyl, Decahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolizidiny, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanyl, Octahydropyrrolo[3,4-d][1,3]oxaziny.

25 Sofern die Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.



Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

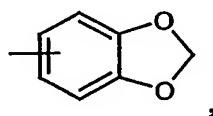
5

wobei

$R^1$  Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, und  $C_3$ - $C_5$ -Cycloalkyl substituiert sind, wobei  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

10

oder ein Gruppe der Formel



15

oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy und Oxo substituiert ist, wobei  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist und

20

$R^2$   $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,

25

oder

Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)

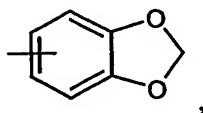
5

wobei

$R^1$  Phenyl oder Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Cyclopropyl oder Hydroxymethyl substituiert sind

10

oder eine Gruppe der Formel



15

oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Fluor, Chlor,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxymethyl und Oxo substituiert ist, und

20

$R^2$  Methyl,

oder

25

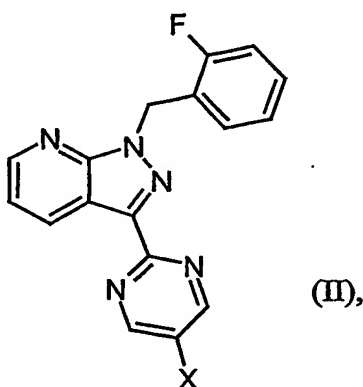
Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist, und das gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man entweder

5

[A] Verbindungen der Formel



10 in welcher X Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel

(III),



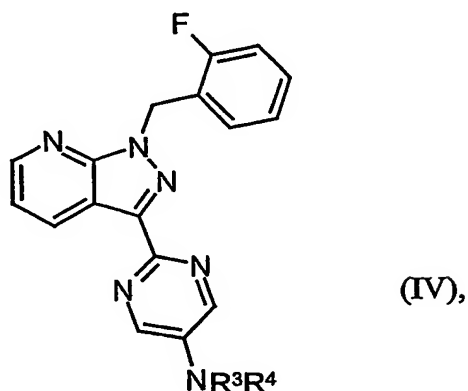
15

in welcher

$R^3$ ,  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Halogen,  $C_1-C_6$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy,  $C_1-C_6$ -Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei  $C_1-C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit  $-OR^5$  substituiert ist, und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,  $R^5$  eine Hydroxy-Schutzgruppe, bevorzugt Tri- $(C_1-C_6$ -alkyl)silyl bedeutet, in einem inerten

20

Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel

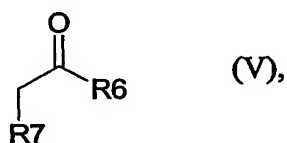


5 umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

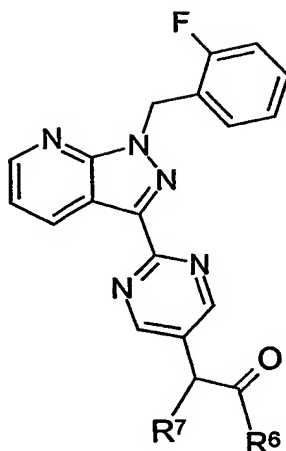
10



in welcher

15  $R^6$  Cycloalkyl,  $R^7$  Wasserstoff oder  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit der  $CH_2CO$ -Gruppe, an die sie gebunden sind, Cycloalkyl, das durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste substituiert sein kann, bedeuten, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel

- 12 -



(VI)

umsetzt,

oder

5

[C] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

 $A-R^8$  (VII),

10 in welcher

A  $-B(OR^9)_2$  oder  $-Sn(C_1-C_6\text{-Alkyl})_3$ , wobei  
R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder beide Reste zusammen eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder  
-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- Brücke bilden

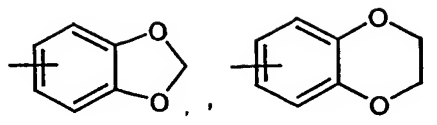
15

und

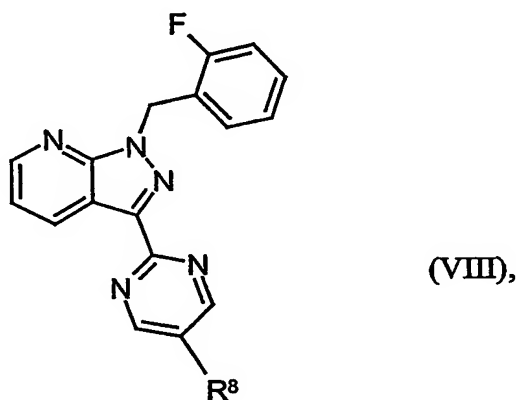
20

R<sup>8</sup> C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch  
Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder eine Gruppe der Formel



5 bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



umsetzt,

10

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I), (IV), (VI) und (VIII) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

15

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verfahren [A] und [B] in einem Temperaturbereich von 20 bis 100 °C und das erfindungsgemäße Verfahren [C] von 20 bis 150 °C bei Normaldruck durchgeführt.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder

Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, 1,2-Dimethoxyethan, Toluol und Dioxan.

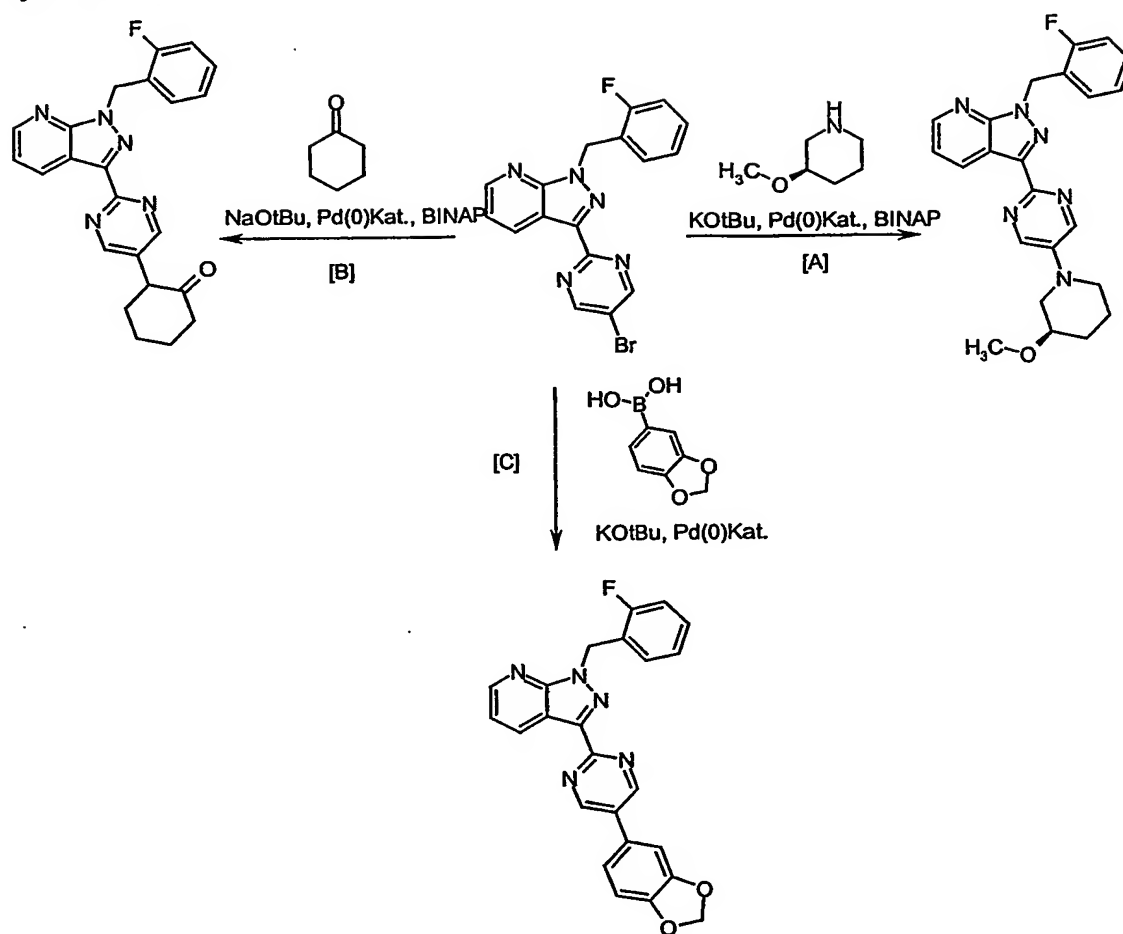
5 Basen sind beispielsweise Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kalium-tert-butylat oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid.

10 Übergangsmetallkatalysatoren können bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium-(II)-verbindungen sein, die präformiert eingesetzt wie beispielsweise Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(di-  
benzylidenacetone)-palladium(0) oder Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können. Besonders bevorzugt ist  
15 der Einsatz von 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin (BINAP) als Phosphinligand.

Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen können analog literaturbekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. Umsetzung mit Alkinen: vgl. N. Krause et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8551; mit Ketonen, Aromaten und Alkenen: vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178ff; Miyaura et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314; J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 und mit substituierten Aminen: vgl. S. L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125ff. (siehe auch J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 1995).

25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

**Syntheschema:**



5 Funktionelle Gruppen können gegebenenfalls mit geeigneten, Schutzgruppen geschützt werden, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z. B. T. W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

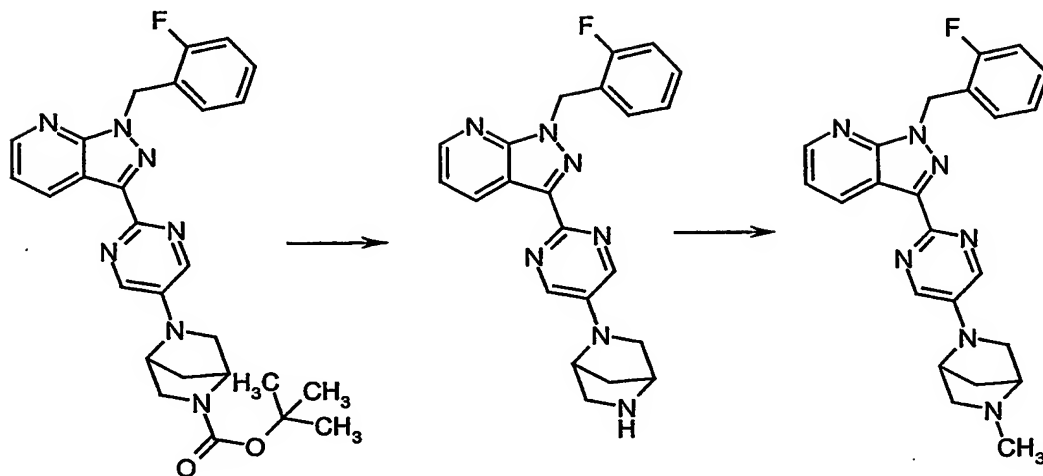
Die Verbindungen der Formeln (IV), (VI) und (VII) können durch Entschützen funktioneller Gruppen und eine gegebenenfalls darauf folgende Derivatisierung durch bekannte Verfahren zur Alkylierung, Oxidation, Reduktion, Veretherung in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) überführt werden die gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umgesetzt werden. Dies soll durch



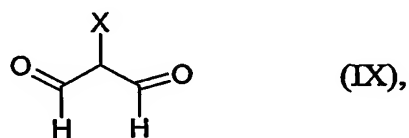
das folgende Syntheschema anhand eines Beispiels (Entschützung, Alkylierung) verdeutlicht werden.

Syntheschema:

5



Verbindungen der Formel (II) können durch Umsetzung von Verbindung der Formel

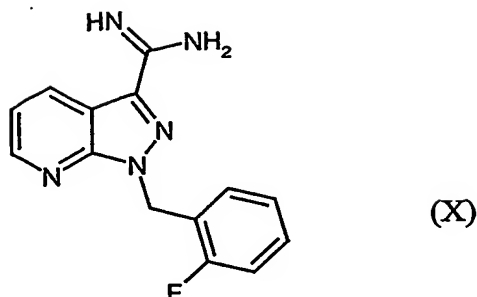


10

in welcher X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel

15



hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (III), (V), (VII), und (IX) sind kommerziell erhältlich,  
5 bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (X) ist aus der WO 00/06569 bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles  
10 pharmakologisches Wirkspektrum.

Die in erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen die cGMP-Spiegel in Neuronen  
und stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnerven-  
system dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbe-  
sondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrations-  
15 leistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie  
insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive  
impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte  
Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall,  
20 Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-trauma-  
tisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrations-  
störungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krank-  
heit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen  
einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear  
25 palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS),  
Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration,

Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen auch zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate verstärken.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien durch beispielsweise der Verwendung in Stents, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass-Operationen sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, Osteoporose, Gastroparese, Glaucom und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Inkontinenz, Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion eingesetzt werden.

Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Regulation der cerebralen Durchblutung und können wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne darstellen.

5 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

10 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

15 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im Allgemeinen Substanzen, die NO bzw. NO-Voläufere freisetzen. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

20 Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

25 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

#### Erhöhung von cGMP in primären Cortexneuronen

30 Rattenembryonen (Embryonal-Tag 17-19) werden dekapitiert, das Großhirn präpariert und 30 min bei 37°C mit 5 mL Papainlösung und 250 µL DNase (Papain-

- Kit von Cell-System) inkubiert, mittels Pasteurpipette homogenisiert und 5 min bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, das Zellpellet resuspendiert (in 2.7 mL EBSS [Earl's balanced salt solution], 300 µL Ovomuroid/Albumin (Konz.) Lösung, 150 µL DNase; Papain-Kit von Cell-System),
- 5 über 5 mL Ovomuroid/Albumin Lösung geschichtet und 6 min bei 700 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, die Zellen werden im Kultivierungsmedium (Neurobasalmedium vom Gibco, B27 Supplement 50fach 1 mL/100 mL, 2 mM L-Glutamin) resuspendiert, gezählt (ca. 150'000 Zellen/well) und auf mit Poly-D-Lysin beschichteten 96-well Platten (Costar) mit 200µL/well ausplattiert. Nach 6-
- 10 7 Tagen bei 37°C (5% CO<sub>2</sub>) werden die Neuronen vom Kulturmedium befreit und einmal mit Testpuffer (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.3 mM CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5.6 mM Glucose, 8.6 mM HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure), pH=7.4) gewaschen. Es werden 100µL/well Testsubstanz in Testpuffer
- 15 gelöst und danach 100µL/well IBMX (3-Isobutyl-1-methylxanthin; gelöst in 50 mM Ethanol, verdünnt mit Testpuffer auf 100 µM Endkonzentration) zugegeben. Nach 20 min Inkubation bei 37°C wird der Testpuffer durch 200 µL/well Lysispuffer (cGMP EIA RPN 226 von Amersham Pharmacia Biotech) ersetzt, und der cGMP Gehalt der Lysate mittels EIA-Testkit bestimmt.
- 20 Die in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen führen zu einer statistisch signifikanten Erhöhung an cGMP (Dreifachbestimmung; mehr als 2-fache Erhöhung gegenüber der Kontrolle)

**Tabelle 1:**

Beispiel	µM
3	0,90
6	0,27
10	1,2
11	0,30
13	0,27
19	0,27

Beispiel	$\mu\text{M}$
20	0,27
27	0,90
36	0,27
38	0,27

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

5 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8;  $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ : 1;  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ : 1,4;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 1,2;  $\text{NaHCO}_3$ : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-  
10 Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz (gelöst in 5  $\mu\text{l}$  DMSO) in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion  
15 mit der Höhe der im letzten Kontrollzyklus erreichten Kontraktion (= Kontrollwert) verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $\text{IC}_{50}$ ).

#### Bestimmung der Leberclearance in vitro

20

Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex-vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden  $2 \cdot 10^6$  Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C  
25 inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeit-

punkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

#### Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

5

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

10

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung kann z. B. in folgendem Tiermodell gezeigt werden:

15

#### Bestimmung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test

20

Adulte Wistar Ratten (Winkelmann, Borcheln; 4-5 Monate) und 4-5 Wochen alte Jungtiere werden während einer Woche an ihre neue Umgebung gewöhnt, wobei jeweils 3 Tiere pro Käfig (Typ IV Makrolon) in 12 h Tag-Nacht Rhythmus (Licht an um 06:00) mit Wasser und Nahrungsmittel *ad libitum* gehalten werden. Getestet werden in der Regel 4 Gruppen à 10 Tiere (1 Vehikelkontrollgruppe, 3 substanz-behandelte Gruppen). Zunächst werden in einem Habituerungslauf alle Tiere wie in Trial 1, aber ohne Substanz oder Vehikel Applikation gehandhabt. Die Testsubstanzen werden direkt nach Trial 1 appliziert. Das soziale Gedächtnis wird in Trial 2 nach 24 h gemessen.

25

**Trial 1:** 30 min vor Testung werden die adulten Ratten einzeln in Käfigen (Typ IV Makrolon) gehalten. 4 min vor Testung wird ein Kasten, bestehend aus zwei Aluminiumseitenwänden, einer Aluminiumrückwand sowie einer Plexiglasfront

30

(63x41x40 cm) über den Käfig gestülpt und der Deckel des Käfigs entfernt. Ein Jungtier wird zur adulten Ratte in den Käfig gegeben, und die soziale Interaktion (z.B. Schnuppern) während 2 min mittels Stoppuhr zeitlich erfasst. Danach werden die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht.

5

**Trial 2:** Der Versuch wird nach 24 h analog zu Trial 1 mit den selben Tieren wiederholt. Die Differenz zwischen der sozialen Interaktionszeit bei Trial 1 und Trial 2 wird als Mass für das soziale Gedächtnis genommen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine  
15 oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Kon-  
20 zentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

25

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

30 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emul-



sionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen können beispielsweise durch Verdünnen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt werden, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

**Abkürzungen:**

ACN	Acetonitril
CI	chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
rac-BINAP	rac-2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1-dinaphthyl
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur, 20°C
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
Smp.	Schmelzpunkt
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

**Analytische Methoden:**

5

**HPLC**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 ml Perchlorsäure/l H<sub>2</sub>O, B = ACN; Gradient: 0 min 2% B, 0.5

min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

### **Präparative HPLC**

- 5 Säule: YMC GEL ODS-AQS-11 µm, 250 mm x 30 mm; Eluent: A = H<sub>2</sub>O, B = ACN; Gradient: 0 min 10% B, 10 min 10% B, 35 min 100% B, 45 min 100% B; Fluss: 33 ml/min; Temp.: ca. 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

### **LC/MS**

- 10 *Methode A:*

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g 35%-ige Salzsäure, Eluent A: ACN; Gradient: 0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15

#### *Methode B:*

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.6 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 9 min 90% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

#### *Methode C:*

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

#### *Methode D:*

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%

30

Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

*Methode E:*

- 5 Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.3 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A → 3 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.9 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10 GC/MS

Trärgas: Helium

Fluß: 1.5 ml/min

Anfangstemperatur: 60°C

Temperaturgradient: 14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C

- 15 Säule: HP-5 30 m x 320 µm x

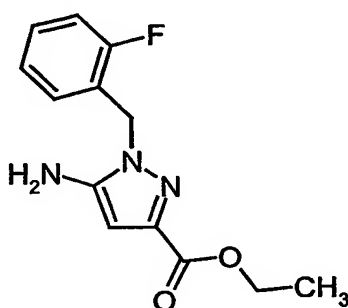
0.25 µm (Filmdicke)

Anfangszeit: 2 min

Frontinjektor-Temp.: 250°C

**Ausgangsverbindungen:****Beispiel I*****Schritt 1***

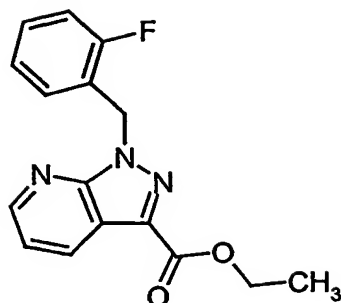
5 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



- 10 100.00 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters [Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97] werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluor-
- 15 benzyldiazin hinzu und kocht über Nacht. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die verbleibende Lösung roh weiter umgesetzt.

***Schritt 2***

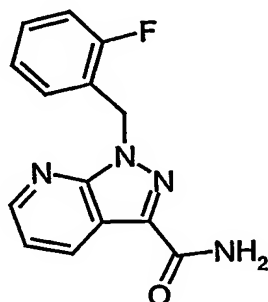
- 20 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



- Die in Schritt 1 erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethyl-  
aminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und  
5 unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum  
entfernt, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Ethylacetat  
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat ge-  
trocknet und im Vakuum eingengt. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und  
eluiert mit einem Toluol/Toluol-Ethylacetat (4:1)-Gradienten.  
10 Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen)  
Smp.: 85°C  
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.83

### Schritt 3

- 15 **1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid**



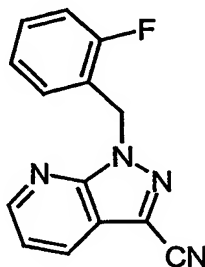
10.18 g (34 mmol) des in Schritt 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0-10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.33

5

#### Schritt 4

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10

36.10 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Schritt 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27.00 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluor-essigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

15

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

20

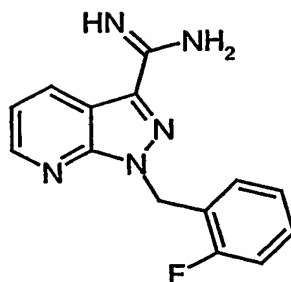
Smp.: 81°C

R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.74

#### Schritt 5

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid

25



108.00 g (0.43 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel I, Schritt 4) werden in einem Liter Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 94.73 g (1.67 mol; Reinheit: 95%) Natriummethylat in 3 l Methanol getropft. Man rührt 2 Stunden bei RT nach, gibt dann 28.83 g (0.54 mol) Ammoniumchlorid zu und versetzt anschließend tropfenweise mit 100.03 g (1.67 mol) Eisessig. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal in Aceton suspendiert und der unlösliche Feststoff abgesaugt. Dieser wird in 1.5 l Ethylacetat gelöst und mit 590 ml einer wässrigen 20%-igen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Man rührt 20 Minuten nach und verdünnt dann mit 200 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 99.10 g (86% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode B):  $R_t = 2.25$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 270$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

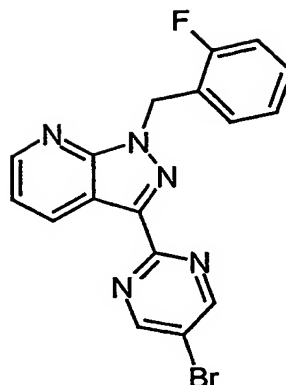
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5.79$  (s, 2H), 6.54 (br s, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

### Schritt 6

3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 32 -



10.09 g (66.84 mmol) 2-Brommalonaldehyd werden zu einer Lösung aus 15.00 g (55.70 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) in 200 ml Eisessig gegeben und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: DCM/Methanol 40:1 bis 30:1). Man erhält 9.51 g (44% d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 4.85$  min.

10 LC/MS (Methode C):  $R_t = 4.57$  min.

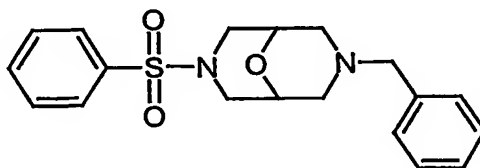
MS (ESIpos):  $m/z = 385$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5.87$  (s, 2H), 7.17 (q, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.37 (q, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.13 (s, 2H).

## 15 Beispiel II

### *Schritt 1*

7-Benzyl-3-phenylsulfonyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan



Man erhitzt 104.00 g (0.2 mol) N-Phenylsulfonyl-2,6-bis-iodmethyl-morpholin [Stetter, H.; Meissner, H.-J. Chem. Ber. 96, 2827 (1963)] mit 64.00 g (0.6 mol) Benzylamin in 1 l Xylol über Nacht unter Rückfluss. Man saugt das Benzylammoniumiodid ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um.

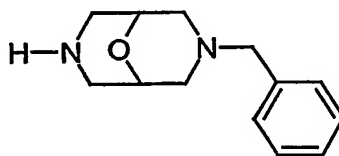
5 Man erhält 32 g (44.6% d.Th.) des Produktes.

Smp.: 185–186°C

### *Schritt 2*

#### **7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan**

10



Man legt 10.00 g (0.25 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran vor, erhitzt zum Rückfluss und tropft 18.00 g (50 mmol) 7-Benzyl-3-phenylsulfonyl-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst hinzu. Man erhitzt 48 Stunden unter Rückfluss, tropft je 10 ml Wasser, 15%-ige Kalilauge und wieder Wasser hinzu, saugt die anorganischen Salze ab und kocht sie zweimal mit Tetrahydrofuran aus. Die Tetrahydrofuran-Lösungen werden eingengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 5.30 g

15

20 (43.5% d.Th.) des Produktes.

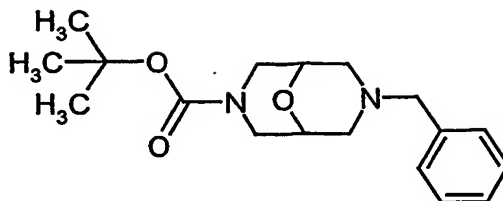
Siedepunkt: 110°C / 0.1 mbar

### *Schritt 3*

#### **7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester**

25

- 34 -

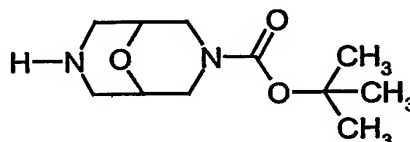


Zu 5.00 g (23 mmol) 7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan in 25 ml tert.-Butanol gibt man 1.00 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und tropft 5.30 g (24 mmol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet über Magnesiumsulfat, saugt das Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und verrührt den kristallinen Rückstand mit n-Hexan. Man saugt die Kristalle ab und trocknet sie an der Luft. Man erhält 5.80 g des Produktes (73% d.Th.).

Smp.: 100–102°C

#### Schritt 4

9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester



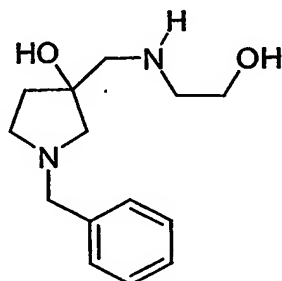
Man löst 5.60 g (17.6 mmol) 7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml Ethanol, setzt 1.00 g 10%-iges Palladium auf Aktivkohle hinzu und hydriert bei 100°C und 100 bar. Man saugt den Katalysator ab und engt das Filtrat ein, worauf 3.80 g (94.5% d.Th.) reines Produkt auskristallisieren.

Smp.: 93–95°C

**Beispiel III*****Schritt 1***

1-Benzyl-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethylaminomethyl)-pyrrolidin

5



Man tropft 32.7 g (0.17 mol) 5-Benzyl-1-oxa-5-azaspiro[4.2]heptan (US-Patent 4,508,724) zu 31.0 g (0.52 mol) Ethanolamin in 250 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert mit Diethylether, engt die wässrige Phase ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 42.1 g (95.9% d.Th.) des Produktes.

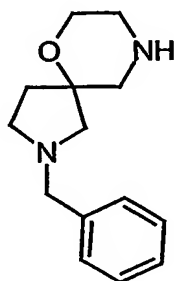
10

Siedepunkt: 180–190°C / 0.1 mbar

15

***Schritt 2***

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan



20

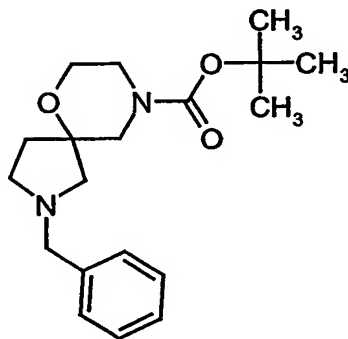
Man löst 85.0 g (340 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethylaminomethyl)-pyrrolidin in einem Gemisch von 280 ml konzentrierter Schwefelsäure und 140 ml

Wasser und erhitzt über Nacht auf 180°C. Man stellt mit 45%-iger Natronlauge alkalisch, löst ausgeschiedene Salze mit Wasser und extrahiert fünfmal mit je 200 ml Chloroform. Man trocknet die organischen Phasen über Kaliumcarbonat, trennt das Trockenmittel ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 60.0 g (76% d.Th.) des Produktes.

Siedepunkt: 125°C / 0.08 mbar

### Schritt 3

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-tert.-butylester

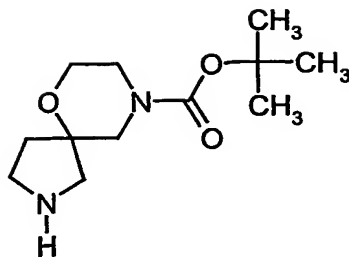


Zu 10.3 g (47 mmol) 7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan in 30 ml tert.-Butanol gibt man 2.0 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser und tropft 11.0 g (50 mmol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet über Kaliumcarbonat, saugt das Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 13.8 g des Produktes (88% d.Th.).

Siedepunkt: 160°C / 0.3 mbar

### Schritt 4

1-Oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-tert.-butylester



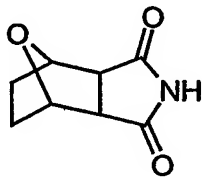
Man löst 13.7 g (41 mmol) 7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-  
tert.-butylester in 300 ml Methanol, setzt 3.0 g 10 %-iges Palladium auf Aktivkohle  
5 hinzu und hydriert bei 100°C und 100 bar. Man saugt den Katalysator ab, engt das  
Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 7.6 g (75 %  
d.Th.) des Produktes.

Siedepunkt: 113°C / 0.07 mbar

#### 10 Beispiel IV

##### *Schritt 1*

10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion



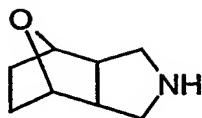
15

Diese Verbindung ist durch Diels-Alder-Reaktion von Furan mit Maleinsäureimid  
zugänglich, zum Beispiel analog Fisera, L., Melnikov, J., Pronayova, N., Ertl, P.,  
Chem. Pap. 1995, 49 (4), 186-191.

20

##### *Schritt 2*

10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan



5.00 g (29.91 mmol) 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-3,5-dion (Beispiel IV, Schritt 1) werden unter Argon in 150 ml absolutem THF suspendiert und per Eisbad gekühlt. Dazu gibt man portionsweise 2.27 g (59.82 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und rührt bei 0°C über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und destilliertem Wasser hydrolysiert, die entstandene Suspension filtriert und der Feststoff mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgeschlämmt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 730 mg (13% d.Th.) des Produktes.

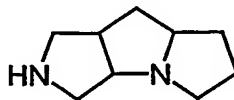
GC/MS:  $R_t = 6.22$  min.

MS (EI):  $m/z = 139$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.30-1.60$  (m, 4H), 2.06-2.22 (quintett, 2H), 2.26-2.40 (dd, 2H), 2.81-2.98 (dd, 2H), 4.11-4.22 (t, 2H).

### Beispiel V

Decahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolizidin

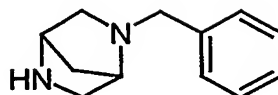


Die Herstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Schenke, Th., Petersen, U., US-Patent 5,071,999.

**Beispiel VI*****Schritt 1***

2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan

5

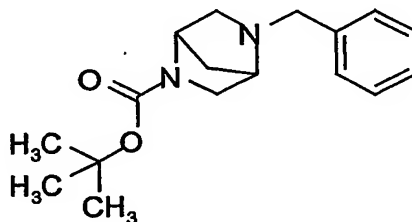


Die Darstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Portoghese, P.S., Mikhail, A.A., J. Org. Chem. 31 (1966), 1059.

10

***Schritt 2***

tert-Butyl 5-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



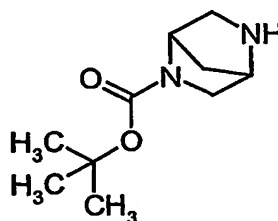
15

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels III, Schritt 3.

***Schritt 3***

20

tert-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat

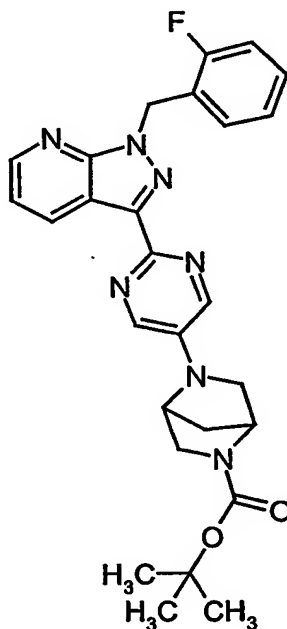




Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels III, Schritt 4.

5 **Schritt 4**

tert-Butyl-5-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



10

95 mg (0.85 mmol) gut getrocknetes Kalium-tert-butylat werden in einer zuvor ausgeheizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 18 mg (0.02 mmol) Tris-(dibenzyliden-aceton)dipalladium, 48 mg (0.08 mmol) rac-BINAP und 300 mg (0.77 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 40 ml absolutem Toluol suspendiert und dann werden 460 mg (2.32 mmol) tert-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (Beispiel VI, Schritt 3) zu der Reaktionsmischung zugegeben. Diese rührt man bei 60°C über Nacht. Das Lösungsmittel wird im

15

Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 327 mg (84% d.Th.) des Produktes.

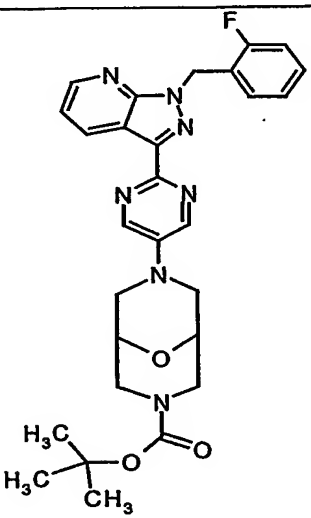
LC/MS (Methode C):  $R_t = 4.50$  min.

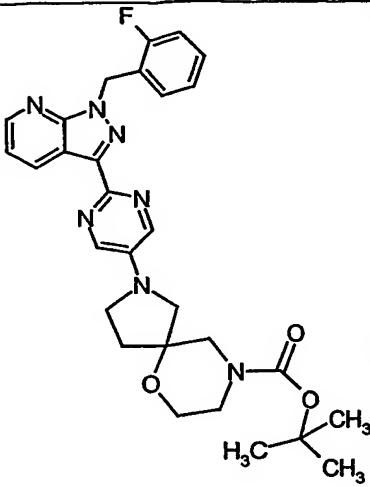
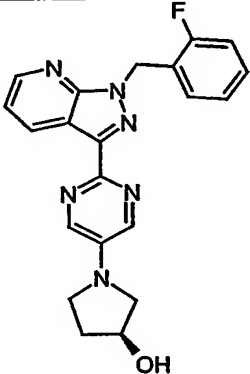
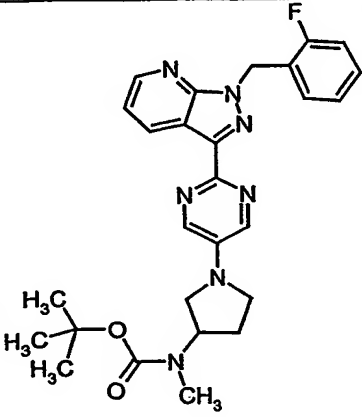
MS (ESIpos):  $m/z = 502.1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

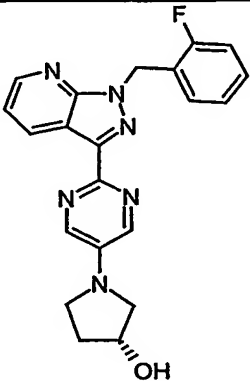
5  $R_f = 0.38$  (DCM/Methanol 20:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.37$  (d, 9H), 1.96 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 4.51 (br d, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.08-7.53 (m, 5H), 8.38 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der zuvor beschriebenen Vorschrift des Beispiels VI aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
VII		<p>LC/MS (Methode A): <math>R_t = 2.95</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 532</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><math>R_f = 0.41</math> (DCM/Methanol 20:1)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 3.22</math> (br d, 3H), 3.41 (s, 10H), 3.85-4.05 (m, 5H), 4.14 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.80 (d, 1H).</p>

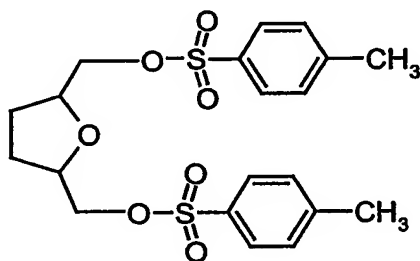
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
VIII		<p>LC/MS (Methode A): <math>R_t = 3.29</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 546</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 1.40</math> (s, 9H), 1.92-2.24 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 5H), 3.68 (br s, 2H), 4.21 (br s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.45 (m, 5H), 8.27 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).</p>
IX		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 2.01</math> (br s, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H), 7.34-7.57 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).</p>
X		<p>LC/MS (Methode D): <math>R_t = 4.79</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 504.4</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 1.43</math> (s, 9H), 2.04-2.22 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 1H), 3.46-3.73 (m, 3H), 4.82 (br t, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.43 (m, 5H), 8.29 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).</p>

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
XI		LC/MS (Methode A): $R_t = 2.46$ min. MS (ESIpos): $m/z = 391$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 1.85$ -. 2.19 (m, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.40-3.59 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.09-7.45 (m, 5H), 8.26 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

### Beispiel XII

#### Schritt 1

- 5 2,5-Anhydro-3,4-dideoxy-1,6-bis-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hexitol



- 34.0 g (261 mmol) 2,5-Bis(hydroxymethyl)tetrahydrofuran werden in 260 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu wird eine Lösung von 99.0 g (521 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 52 ml Pyridin und 130 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat und die Waschphasen werden vereinigt, mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

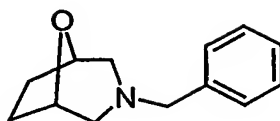
Ausbeute: 112 g (98% d.Th.)

Smp.: 125°C

MS (CIpos):  $m/z = 441$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

*Schritt 2*

## 3-Benzyl-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan



5

112 g (250 mmol) 2,5-Anhydro-3,4-dideoxy-1,6-bis-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-hexitol aus Schritt 1 und 90.7 g (840 mmol) Benzylamin werden in 500 ml Toluol 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und mit Toluol gewaschen. Die vereinigten Toluolphasen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von Benzylamin wird das Produkt erhalten.

10

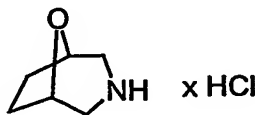
Ausbeute: 28.2 g (54% d.Th.)

Siedepunkt: 96–99°C / 8 mbar

15

MS (CIpos):  $m/z = 204 (M+H)^+$ .*Schritt 3*

## 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-Hydrochlorid



20

28.20 g (136 mmol) 3-Benzyl-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan aus Schritt 2 werden in 200 ml Ethanol gelöst, mit 5.00 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) versetzt und bei 100°C mit 100 bar Wasserstoff im Autoklaven hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Mutterlauge mit 11.9 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet.

25

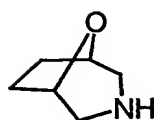
Ausbeute: 17.0 g (84% d.Th.)

Smp.: 209–221°C

MS (CIpos):  $m/z = 114 (M+H)^+$ .

5 **Schritt 4**

8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan



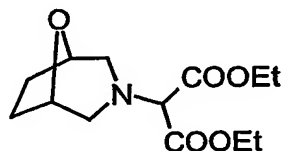
10 4.15 g (27.7 mmol) 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-Hydrochlorid aus Schritt 3 werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung von 3.23 g (30.5 mmol) Natriumcarbonat in 30 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum  
15 getrocknet.

Ausbeute: 2.46 g (76% d.Th.).

**Schritt 5**

Diethyl 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)malonat

20



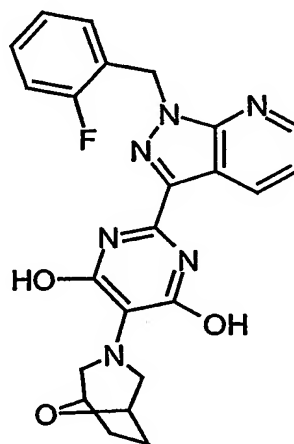
4.72 g (19.8 mmol) 2-Brommalonsäurediethylester werden in 30 ml Acetonitril vorgelegt. Dann werden 3.82 g (27.7 mmol) Kaliumcarbonat und 2.46 g (21.7  
25 mmol) 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan aus Schritt 4 zugegeben. Die Suspension wird bei 50°C über Nacht gerührt. Anschließend wird abgesaugt und das Filtrat am

Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 5.09 g (95% d.Th.).

5 **Schritt 6**

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(8-oxa-3-azabicyclo [3.2.1]-oct-3-yl)-4,6-pyrimidindiol



10

0.50 g (1.11 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) werden in 40 ml Toluol suspendiert. Dann werden 1.40 g (5.16 mmol) Diethyl-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)malonat aus Schritt 5 zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 140°C gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 515 mg (24% d.Th.)

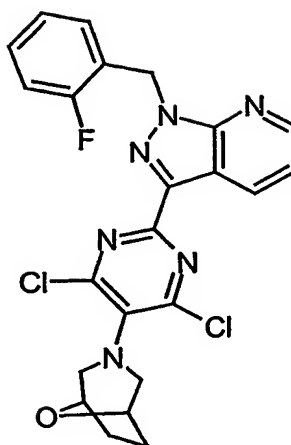
MS (ESIpos):  $m/z = 449 (M+H)^+$ .

**Schritt 7**

20

3-[4,6-Dichlor-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 47 -



1.33 g (4.69 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4,6-pyrimidindiol aus Schritt 6 werden in 5 ml (53.6 mmol) Phosphoroxychlorid gelöst. Die Mischung wird mit 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Ausbeute: 252 mg (46% d.Th.)

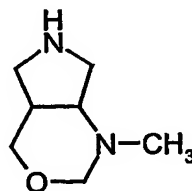
LC/MS (Methode E):  $R_t = 3.58$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 485$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.80-1.92$  (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.66 (d, 2H), 3.54 (dd, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.70-8.80 (m, 2H).

### Beispiel XIII

1-Methyloctahydropyrrolo[3,4-d][1,3]oxazin



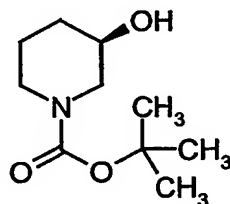


Die Herstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Petersen, U. et al., EP 350 733.

#### Beispiel XIV

tert-Butyl-(3R)-3-hydroxy-1-piperidincarboxylat

5



26.80 g (0.20 mol) (3R)-3-Piperidinol-Hydrochlorid werden in 150 ml THF vorgelegt und unter Eisbad-Kühlung mit 65.04 g (0.64 mol) Triethylamin versetzt. Man rührt für 20 Minuten bei gleicher Temperatur nach und trägt dann 70 ml Di(tert-butyl)dicarbonat in die Lösung ein und rührt bei RT über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 36.00 g (90% d.Th.) des Produktes.

15 GC/MS:  $R_t = 12.43$  min.

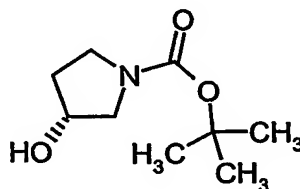
MS (EI):  $m/z = 201$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.21-1.32$  (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 9H), 1.48 (s, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.78 (br t, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.58-3.63 (dt, 1H), 3.75 (br d, 1H), 4.82 (s, 1H).

20

#### Beispiel XV

tert-Butyl-(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidincarboxylat



25

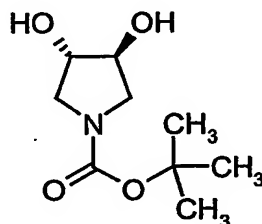
Diese Verbindung wird analog der Vorschrift des Beispiels XIV aus 3-(R)-Hydroxypyrrolidin erhalten.

### Beispiel XVI

5

#### *Schritt 1*

tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-pyrrolidincarboxylat



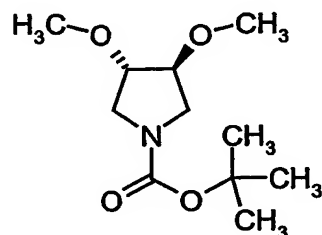
10

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt nach: Nagel, U., Angew. Chem. 96 (1984), 425.

#### *Schritt 2*

15

tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dimethoxy-1-pyrrolidincarboxylat



20

2.60 g (12.73 mmol) tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-pyrrolidincarboxylat (Beispiel XVI, Schritt 1) werden unter Argon in 60 ml absolutem DMF gelöst und unter Eisbad-Kühlung portionsweise mit 0.74 g (29.42 mmol; 95%-ig) Natriumhydrid versetzt. Man lässt 10 Minuten bei 0°C nachrühren und tropft dann bei gleicher Temperatur 4.00 g (28.14 mmol) Iodmethan zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei RT nachgerührt und dann durch Zugabe von 20 ml gesättigter

wässriger Natriumchlorid-Lösung und 80 ml destilliertem Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 2.39 (76% d.Th.) des Produktes.

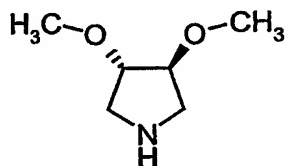
LC/MS (Methode D):  $R_t = 3.45$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 255$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.39$  (s, 10H), 2.73 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.28 (s, 7H), 3.80 (br s, 2H).

### Schritt 3

(3S,4S)-3,4-Dimethoxypyrrolidin



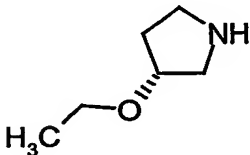
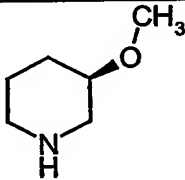
2.30 g (9.35 mmol; 94%-ig) tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dimethoxy-1-pyrrolidincarboxylat (Beispiel XVI, Schritt 2) werden in 50 ml Salzsäure (4 M in Dioxan) aufgenommen und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM suspendiert, mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 10 Minuten bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung extrahiert, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 872 mg (63% d.Th.) des Produktes.

GC/MS:  $R_t = 4.76$  min.

MS (CIpos):  $m/z = 132$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.63$  (dd, 4H), 2.89 (dd, 4H), 3.63 (q, 4H), 7.95 (s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der zuvor beschriebenen Vorschrift des Beispiels XVI aus den entsprechenden Ausgangs-  
 5 verbindungen hergestellt werden:

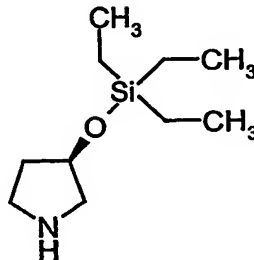
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
XVII		GC/MS: $R_t = 3.14$ min. MS (CIpos): $m/z = 133.1$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta = 1.08$ - 1.15 (m, 3H), 1.58-1.85 (m, 2H), 2.40- 2.60 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 4H), 3.31- 3.43 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H).
XVIII		GC/MS: $R_t = 6.77$ min. MS (EIpos): $m/z = 116$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Beispiel XIX

10

#### *Schritt 1*

(3R)-3-[(Triethylsilyl)oxy]pyrrolidin



15

Zu einer eisgekühlten Lösung von 200 mg (2.30 mmol) (3R)-3-Pyrrolidinol in 3 ml absolutem Pyridin unter Argon gibt man 381 mg (2.53 mmol) Triethylchlorsilan. Man rührt die Reaktionsmischung für eine Stunde bei RT, versetzt sie dann mit 6 ml destilliertem Wasser und extrahiert sie mit Diethylether. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand gut getrocknet.

Man erhält 99 mg (21% d.Th.) des Produktes.

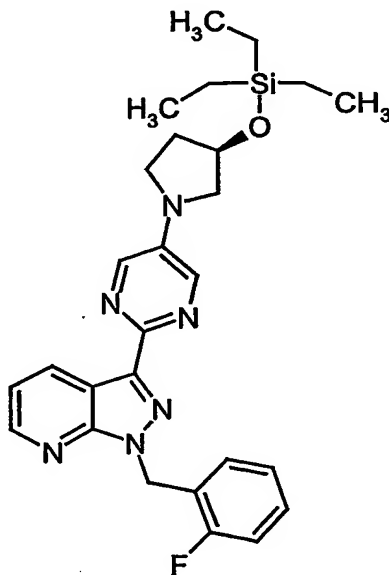
MS (DCI):  $m/z = 219.2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$R_f = 0.39$  (DCM/Methanol 20:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.58$  (q, 6H), 0.92 (t, 9H), 1.81-2.02 (m, 1H), 2.85 (br d, 1H), 3.03-3.18 (m, 4H), 4.48 (br quintett, 1H), 8.52 (br s, 1H).

### Schritt 2

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-{{(3R)-3-[(triethylsilyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}-2-pyrimidinyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin



Die Verbindung wird bis auf die folgenden Veränderungen analog der Vorschrift des Beispiels VI, Schritt 4 hergestellt. Die Reaktion wird in absolutem Dioxan mit Natrium-tert-butylat anstatt der entsprechenden Kalium-Verbindung durchgeführt. Ausgehend von 94 mg (0.25 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-

pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) und 99 mg (0.49 mmol) (3R)-3-[(Triethylsilyl)oxy]pyrrolidin (Beispiel XIX, Schritt 1) erhält man 80 mg (65% d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 3.98$  min.

5 MS (ESIpos):  $m/z = 505$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

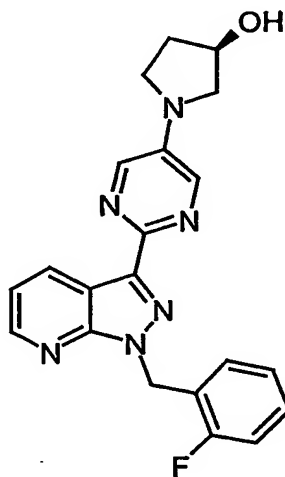
$R_f = 0.32$  (DCM/Ethylacetat 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.61$  (q, 6H), 0.94 (t, 9H), 1.24 (s, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.59 (dd, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.30-7.41 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

10

### Schritt 3

(3R)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol



15

2.64 g (5.23 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-{(3R)-3-[(triethylsilyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-pyrimidinyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (Beispiel XIX, Schritt 2) werden in 50 ml absolutem THF unter Argon gelöst und 2.19 g (8.37 mol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt mit 50 ml einer 1:1-Mischung aus destilliertem Wasser und Ethylacetat und extrahiert die wässrige Phase nach Abtrennung dreimal mit Ethylacetat. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen

20

Phasen wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Eluent: DCM/Methanol 30:1). Man erhält 1.64 g (80% d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 4.02$  min.

5 MS (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

$R_f = 0.42$  (DCM/Methanol 20:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.40$  (s, 1H), 1.89-2.17 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

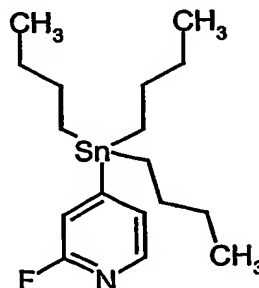
10

Die folgenden Beispiele XX und XXI sind durch Umsetzung der entsprechenden Halogenpyridine (4-Chlor- oder 3-Brompyridine) zugänglich, indem diese entweder analog der Vorschrift in Saji, H.; Watanabe, A.; Magata, Y.; Ohmomo Y.; Kiyono, Y.; Yamada, Y.; Iida, Y.; Yonekura, Y.; Konishi, J.; Yokoyama, A. Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 284-290 mit Hexabutyldistannan unter Zusatz von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in Toluol umgesetzt werden oder analog der Vorschrift aus Garg, S.; Garg, P.K.; Zalutsky, M.R.; Bioconjugate Chem. 1991, 2, 50-56 mit Butyllithium lithiiert werden und anschließend die Einführung des Stannylrests mit Chlortributylstannan erfolgt:

20

### Beispiel XX

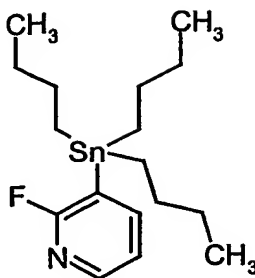
2-Fluor-4-(tributylstannyl)pyridin



25

**Beispiel XXI**

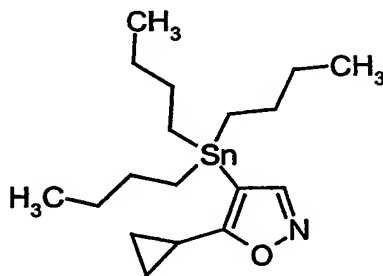
2-Fluor-3-(tributylstannyl)pyridin



5

**Beispiel XXII**

5-Cyclopropyl-4-(tributylstannyl)isoxazol

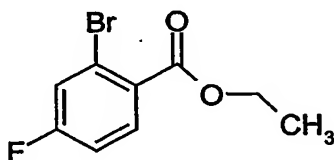


10

Diese Verbindung kann auf analoge Weise zu den Verbindungen aus den Beispielen XX und XXI hergestellt werden.

**Bespiel XXIII**

15 Ethyl 2-brom-4-fluorbenzoat





Zu einer Lösung von 220 mg (1.01 mmol) 2-Brom-4-fluorbenzoesäure in 5 ml absolutem Toluol unter Argon werden 281 mg (2.21 mmol) Oxalylchlorid gegeben und für 4 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird dreimal in DCM aufgenommen und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, welches in wenig DCM gelöst wird. Man versetzt die Lösung mit 213 mg (2.10 mmol) Triethylamin und 2 ml Ethanol und rührt bei RT für 3 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird mit dem doppelten Volumen an destilliertem Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Eluent: DCM/Methanol 20:1). Man erhält 110 mg (39 % d.Th.) des Produktes.

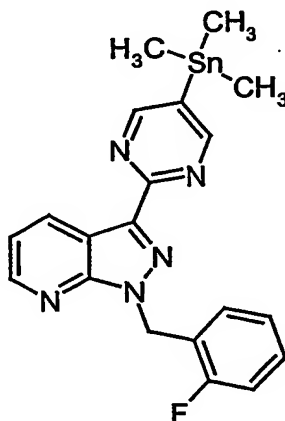
HPLC:  $R_t = 4.80$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 248$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.32$  (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H).

#### Beispiel XXIV

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(trimethylstannyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



20

Zu einer Lösung aus 2.00 g (5.21 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) in 75 ml absolutem Dioxan unter Argon werden 5.12 g (15.62 mmol) 1,1,1,2,2,2-Hexamethyldistannan und

0.59 g (0.83 mmol) Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid zugegeben und über Nacht bei 80-85°C gerührt. Man hydrolysiert durch Zugabe von 40 ml einer 1 molaren wässrigen Kaliumfluorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, 5  
filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3:1). Man erhält 1.56 g (60% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D):  $R_t = 5.20$  min.

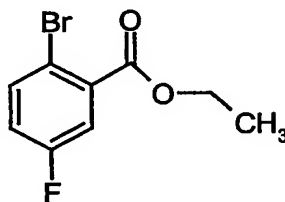
MS (ESIpos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

10  $R_f = 0.75$  (Toluol/Ethylacetat 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.39$  (t, 9H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.49 (m, 5H), 8.68 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.90 (s, 3H).

### Beispiel XXV

15 Ethyl 2-brom-5-fluorbenzoat



Die Verbindung wird analog der Vorschrift des Beispiels XXIII hergestellt. 20  
Ausgehend von 670 mg (3.06 mmol) 2-Brom-5-fluorbenzoesäure erhält man 320 mg (34 % d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 4.66$  min.

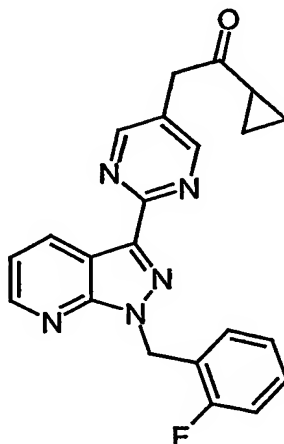
MS (ESIpos):  $m/z = 248$  (M+H)<sup>+</sup>

$R_f = 0.90$  (DCM/Methanol 20:1)

25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.33$  (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H).

**Beispiel XXVI****Schritt 1**

1-Cyclopropyl-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}ethanon



500 mg (5.2 mmol) gut getrocknetes Natrium-tert-butylat werden in einer ausgeheizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 143 mg (0.16 mmol) Tris-(dibenzylidenacetone)dipalladium, 243 mg (0.39 mmol) rac-BINAP und 1000 mg (2.6 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 40 ml absolutem Dioxan suspendiert, mit 438 mg (0.47 ml, 5.2 mmol) Cyclopropylmethylketon versetzt und 2 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 20:1) gereinigt. Man erhält 630 mg (57% d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 4.53$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 388$  (M+H)<sup>+</sup>

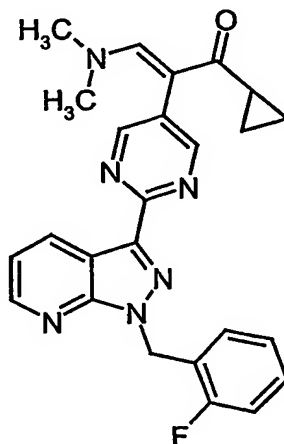
$R_f = 0.51$  (DCM/Methanol 20:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.92-1.02$  (m, 4H), 2.20 (quintett, 1H), 4.12 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.16 (q, 1H), 7.22-7.49 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.88 (d, 1H).

**Schritt 2**

(2E)-1-Cyclopropyl-3-(dimethylamino)-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]-pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2-propen-1-on

5



10 Zu einer Lösung von 123 mg (1.03 mmol) N-(Dimethoxymethyl)-N,N-dimethylamin in 1 ml DMF werden 100 mg (0.26 mmol) 1-Cyclopropyl-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}ethanon (Beispiel XXVI, Schritt 1) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden bei 110°C gerührt und dann in destilliertes Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 93 mg (64% d.Th.) des Produktes, welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wird.

15 HPLC:  $R_t = 4.67$  min.

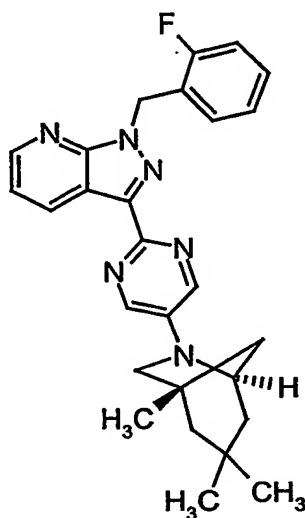
MS (ESIpos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.67$ - $0.75$  (m, 2H),  $0.78$ - $0.84$  (m, 2H),  $2.13$ - $2.31$  (m, 1H),  $2.83$  (s, 6H),  $5.86$  (s, 2H),  $7.10$ - $7.46$  (m, 5H),  $7.94$  (s, 1H),  $8.66$  (s, 3H),  $8.90$  (d, 1H).

20

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

1-(2-Fluorbenzyl)-3-{5-[(1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl]-2-pyrimidinyl}-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin



95 mg (0.85 mmol) gut getrocknetes Kalium-tert-butylat werden in einer ausge-  
10 heizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 18 mg (0.02 mmol) Tris-  
(dibenzylidenacetone)dipalladium, 48 mg (0.08 mmol) rac-BINAP und 300 mg  
(0.77 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin  
(Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals  
evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 4.5 ml absolutem Toluol  
15 suspendiert und dann gibt man 355 mg (2.32 mmol) (1S,5R)-1,3,3-Trimethyl-6-  
azabicyclo[3.2.1]octan zu der Reaktionsmischung. Diese rührt man bei 60°C über  
Nacht. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt und der Rückstand mittels  
präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 73 mg (20% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A):  $R_t = 3.79$  min.

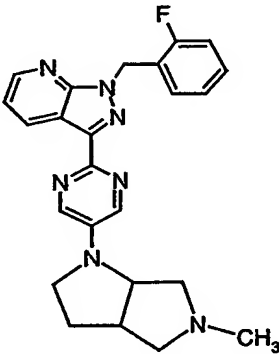
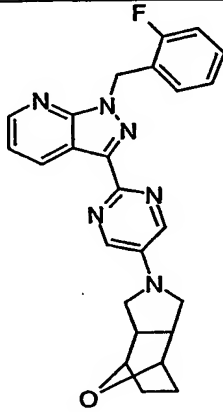
20 MS (ESIpos):  $m/z = 457$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

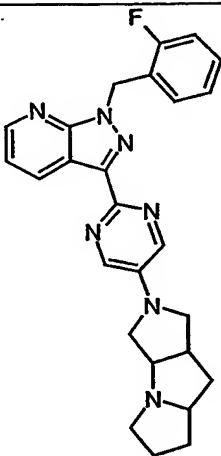
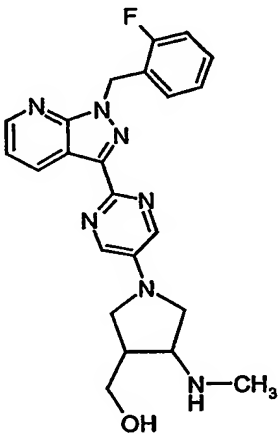
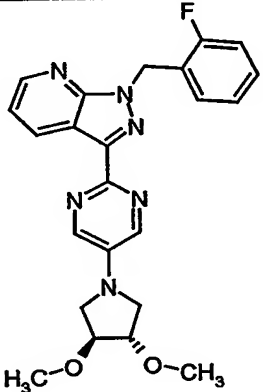
$R_f = 0.75$  (DCM/Methanol 20:1)

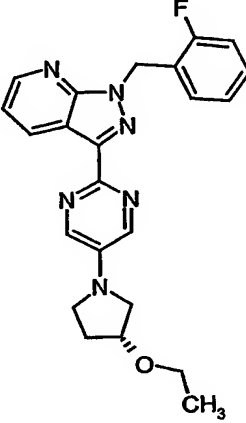
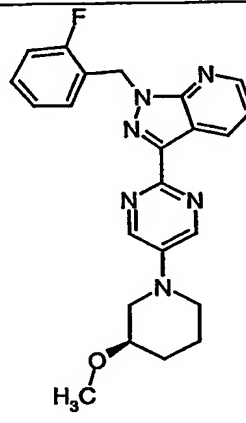
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.74 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (d, 1H), 1.45-1.61 (m, 3H), 1.78 (br s, 1H), 1.91 (d, 1H), 3.18 (dd, 2H), 4.28 (br s, 1H), 5.79 (s, 2H), 7.09-7.26 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

5

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 1 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
2		LC/MS (Methode A): $R_t$ = 1.70 min. MS (ESIpos): $m/z$ = 430 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.95-2.24 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.28-3.41 (m, 3H), 3.49-3.75 (m, 2H), 3.85 (q, 1H), 4.56 (q, 1H), 5.82 (s, 2H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.32-7.46 (m, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
3		LC/MS (Methode D): $R_t$ = 4.22 min. MS (ESIpos): $m/z$ = 443.4 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .

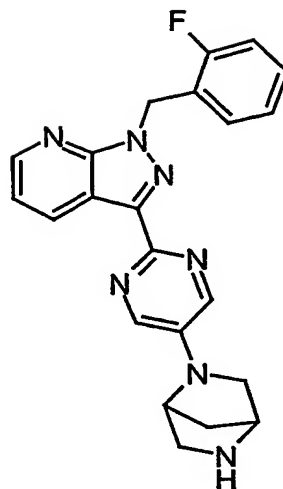
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
4		LC/MS (Methode A): $R_t = 1.82$ min. MS (ESIpos): $m/z = 446$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.70$ - 2.32 (m, 4H), 3.26-3.70 (m, 5H), 3.80- 4.19 (m, 4H), 4.34 (br s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.09-7.48 (m, 5H), 8.30 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).
5		LC/MS (Methode A): $R_t = 1.67$ min. MS (ESIpos): $m/z = 434$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.53$ - 1.68 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.90- 2.07 (m, 1H), 2.63 (q, 1H), 2.92 (quintett, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.33- 3.43 (dd, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.25 (m, 4H), 7.33-7.46 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).
6		LC/MS (Methode A): $R_t = 2.65$ min. MS (ESIpos): $m/z = 435$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 3.36$ (s, 6H), 3.43-3.57 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
7		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.43$ min. MS (ESIpos): $m/z = 419.3$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.12$ (t, 3H), 2.10 (q, 2H), 3.36-3.58 (m, 6H), 4.25 (br s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.08-7.42 (m, 5H), 8.27 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
8		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.33$ min. MS (ESIpos): $m/z = 419.4$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.41$ -1.59 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.69-3.71 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 2H), 8.62 (d, 3H), 8.81 (d, 1H).

**Beispiel 9**

3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidiny]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-[3,4-b]pyridin





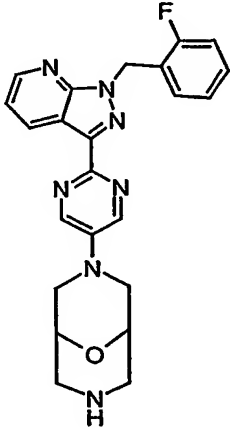
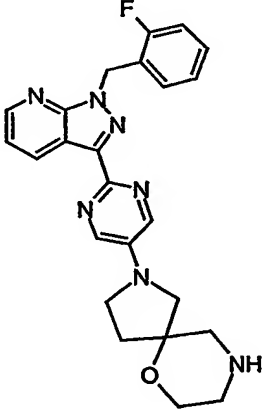
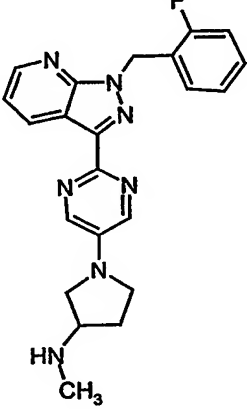
250 mg (0.50 mmol) tert-Butyl-5-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (Beispiel VI, Schritt 4) werden in 2 ml DCM gelöst und mit 2 ml TFA versetzt. Man rührt für eine Stunde bei RT. Man verdünnt mit DCM und stellt die Lösung mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung basisch. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 163 mg (82% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D):  $R_t = 2.65$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 402.5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

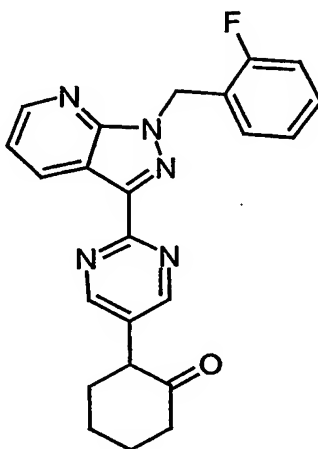
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.76$  (dd, 2H), 2.85 (dd, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.28 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 9 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
10		LC/MS (Methode A): $R_t = 1.68$ min. MS (ESIpos): $m/z = 432$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 3.03$ - 3.47 (m, 7H), 3.85-4.00 (m, 3H), 4.11 (br s, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.08-7.47 (m, 5H), 8.61 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).
11		LC/MS (Methode A): $R_t = 1.75$ min. MS (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 2.03$ (quintett, 1H), 2.15 (quintett, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.77 (q, 1H), 3.38-3.65 (m, 7H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
12		LC/MS (Methode A): $R_t = 1.71$ min. MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.77$ - 2.26 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 7.06- 7.45 (m, 5H), 8.24 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

**Beispiel 13**

2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}cyclohexanon



5

Die Verbindung wird bis auf die folgenden Veränderungen analog der Vorschrift des Beispiels 1 hergestellt. Die Reaktion wird in absolutem Dioxan mit Natrium-tert-butylat anstatt der entsprechenden Kalium-Verbindung und bei 70°C durchgeführt. Ausgehend von 100 mg (0.26 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) und 77 mg (0.78 mmol) Cyclohexanon erhält man 31 mg (29% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D):  $R_t = 4.26$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 402.3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15  $R_f = 0.40$  (Toluol/Ethylacetat 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.70$ -2.43 (m 7H), 2.54-2.72 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.11-7.50 (m, 5H), 8.68 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.89 (d, 1H).

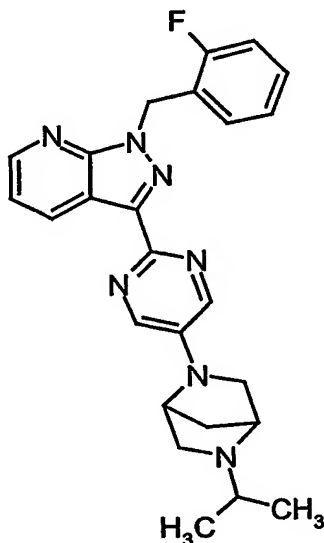
Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der Vorschrift des Beispiels 13 aus der entsprechenden Ausgangsverbindung hergestellt werden:

20

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
14		<p>LC/MS (Methode C): <math>R_t = 4.73</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 430.4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><math>R_f = 0.56</math> (Toluol/Ethylacetat)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1.06</math> (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.61-1.95 (m, 3H), 2.01-2.38 (m, 2H), 2.62-2.89 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.21 (q, 3H), 7.32-7.50 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.88 (d, 1H).</p>

### Beispiel 15

**1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(5-isopropyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidin-yl]-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin**



50 mg (0.13 mmol) 3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-  
10 fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 9) werden in 5 ml absolutem  
Aceton gelöst und mit 92 mg (0.87 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Zu der

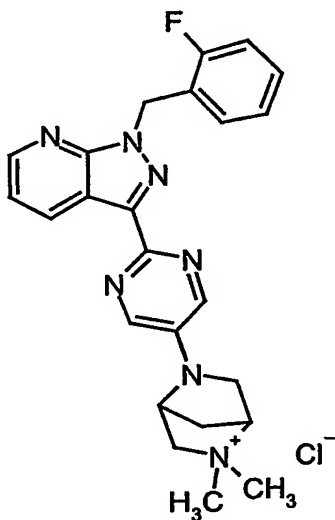
Suspension gibt man 64 mg (0.37 mmol) 2-Iodpropan und rührt bei RT über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC unter Zusatz geringer Anteile wässriger Salzsäure gereinigt. Man erhält 25 mg (42% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A):  $R_t = 1.78$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 444$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 10 Beispiel 16

5- $\{2-[1-(2\text{-Fluorbenzyl})-1H\text{-pyrazolo}[3,4-b]\text{pyridin-3-yl}]-5\text{-pyrimidinyl}\}$ -2,2-dimethyl-5-aza-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptanchlorid



15

Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 15 mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt. Man erhält 51 mg (88 % d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A):  $R_t = 1.65$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 430$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

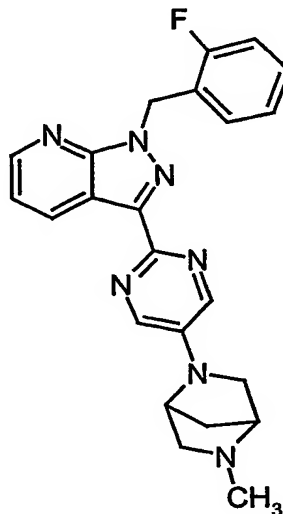
20

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.34$  (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.62-3.76 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 2H), 8.44 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

**Beispiel 17**

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



40 mg (0.10 mmol) 3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 9) werden in 0.5 ml absolutem DMF gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 542 mg (6.67 mmol) wässrige Formaldehyd-Lösung (37 %-ig) und 1220 mg (26.51 mmol) Ameisensäure und erhitzt das Reaktionsgemisch für 16 Stunden auf 80°C. Die Reaktionslösung wird mit 1 molarer Natriumhydroxid-Lösung basisch gestellt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 39 mg (94 % d.Th.) des Produktes.

15

HPLC:  $R_t = 3.39$  min.

LC/MS (Methode C):  $R_t = 2.61$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 416.24$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

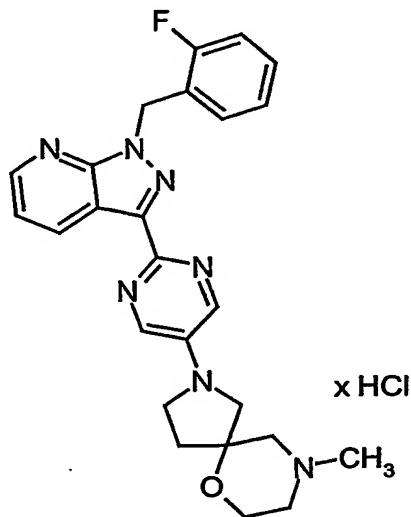
20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.78$  (d, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.51 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

**Beispiel 18**

2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-9-methyl-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-Hydrochlorid

5



Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 17 aus Beispiel 11 hergestellt. Man erhält 49 mg (88 % d.Th.) des Produktes. Bei der Reinigung durch HPLC unter Zusatz von geringen Anteilen Salzsäure bildet sich das Hydrochlorid.

10

LC/MS (Methode D):  $R_t = 2.78$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 460.4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

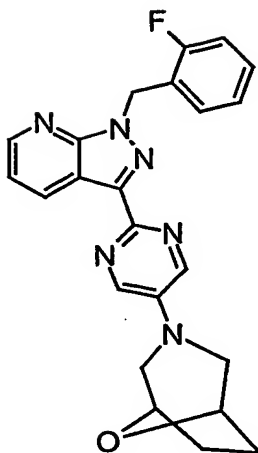
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.09-2.40$  (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.00-3.25 (m, 2H), 3.29-3.70 (m, 6H), 3.80-4.03 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.33-7.45 (m, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 11.20 (br s, 1H).

15

**Beispiel 19**

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

20



400 mg (0.68 mmol) 3-[4,6-Dichlor-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel XII, Schritt 7)  
5 werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 86 mg Ammoniumformiat versetzt. Unter Argon gibt man 26 mg Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) zu und erhitzt für 3 Tage unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und die Rückstände mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 99 mg (35% d.Th.) des  
10 Produktes.

LC/MS (Methode D):  $R_t = 3.97$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 417$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

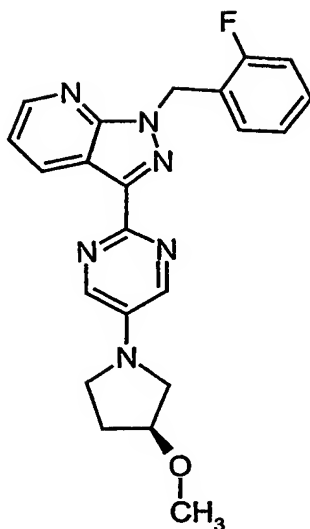
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.88$  (s, 4H), 2.98 (dd, 2H), 3.61 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.09-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 2H), 8.64 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H).

### Beispiel 20

1-(2-Fluorbenzyl)-3-{5-[(3S)-3-methoxy-1-pyrrolidinyl]-2-pyrimidinyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 72 -



100 mg (0.21 mmol, Reinheit 80%) (3S)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-  
b]-pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol (Beispiel XIX, Schritt 3) werden unter  
5 Argon in 2 ml DMF gelöst und unter Eisbadkühlung mit 8 mg (0.33 mmol) Natrium-  
hydrid versetzt. Zu dieser Suspension tropft man ebenfalls unter Eisbad-Kühlung  
32 mg (0.23 mmol) Iodmethan und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur nach. Man  
gibt 0.5 ml destilliertes Wasser zu und chromatographiert das Reaktionsgemisch  
direkt über eine präparative HPLC. Man erhält 35 mg (42 % d.Th.) des Produktes.

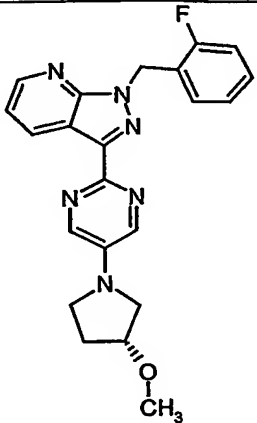
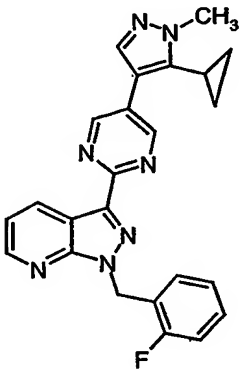
10 LC/MS (Methode D):  $R_t = 4.12$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 405.4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.05$ - $2.18$  (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.34-3.57 (m,  
4H), 4.14 (br s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 2H), 8.26 (s, 2H),  
8.61 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

15

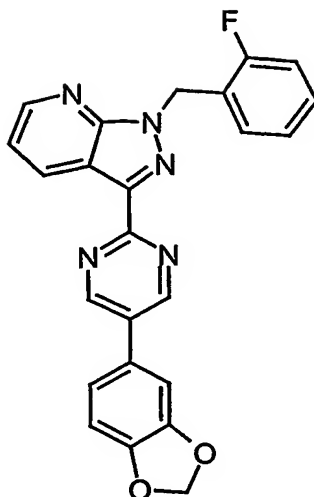
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift  
des Beispiels 20 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
21		<p>LC/MS (Methode D): <math>R_t = 4.12</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 405.3</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 2.03</math>-  <math>2.19</math> (m, 2H), <math>3.29</math> (s, 3H), <math>3.35</math>-<math>3.53</math> (m,  <math>4H</math>), <math>4.15</math> (br s, 1H), <math>5.81</math> (s, 2H), <math>7.10</math>-  <math>7.26</math> (m, 3H), <math>7.29</math>-<math>7.44</math> (m, 2H), <math>8.28</math> (d,  <math>1H</math>), <math>8.82</math> (d, 1H).</p>
22		<p>HPLC: <math>R_t = 4.69</math> min.</p> <p>MS (ESIpos): <math>m/z = 426</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><math>R_f = 0.62</math> (DCM/Methanol 20:1)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 0.45</math>  (q, 1H), <math>0.82</math> (quintett, 1H), <math>0.90</math>-<math>0.97</math> (m,  <math>1H</math>), <math>1.06</math>-<math>1.14</math> (m, 1H), <math>1.97</math>-<math>2.15</math> (m,  <math>1H</math>), <math>3.81</math> (s, 2H), <math>3.92</math> (s, 1H), <math>5.87</math> (s,  <math>2H</math>), <math>7.17</math> (q, 1H), <math>7.22</math> (q, 2H), <math>7.36</math> (t,  <math>1H</math>), <math>7.44</math> (dd, 1H), <math>8.18</math> (s, 1H), <math>8.68</math> (d,  <math>1H</math>), <math>8.90</math> (d, 1H), <math>9.13</math> (d, 2H).</p>

**Beispiel 23**

3-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-  
pyridin

- 74 -



120 mg (0.31 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden unter Argon in 10 ml DME gelöst und mit 67 mg (0.41 mmol) 1,3-Benzodioxol-5-yl-boronsäure versetzt. Man erwärmt auf 40°C, bis eine Lösung entstanden ist, und gibt dann 17 mg (0.02 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) zu. Man rührt für eine Stunde unter Rückfluss, gibt nun 39 mg (0.34 mmol) Kalium-tert-butylat zu und rührt anschließend bei 85°C über Nacht. Man verdünnt mit DCM und extrahiert jeweils einmal mit 1 molarer Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 60 mg (92% d.Th.) des Produktes.

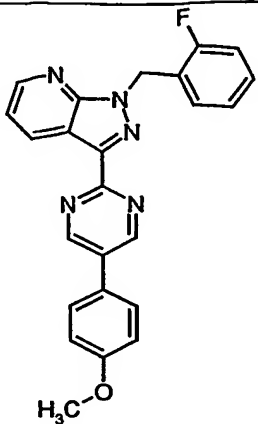
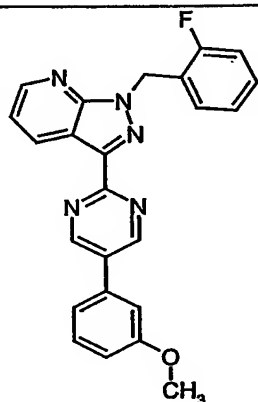
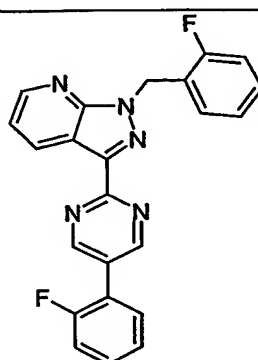
LC/MS (Methode D):  $R_t = 4.69$  min.

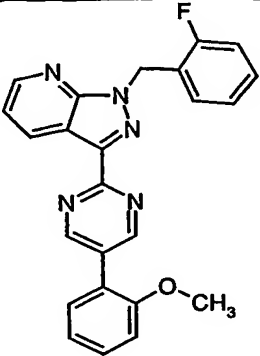
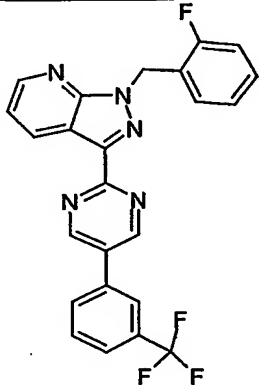
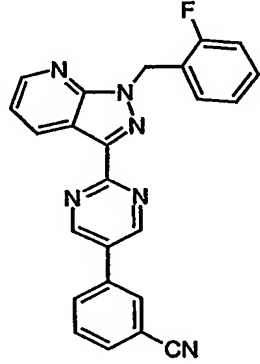
MS (ESIpos):  $m/z = 426.2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$R_f = 0.77$  (Toluol/Ethylacetat 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 5.87$  (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.05-7.39 (m, 5H), 7.44 (q, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54-7.68 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.22 (s, 2H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 23 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

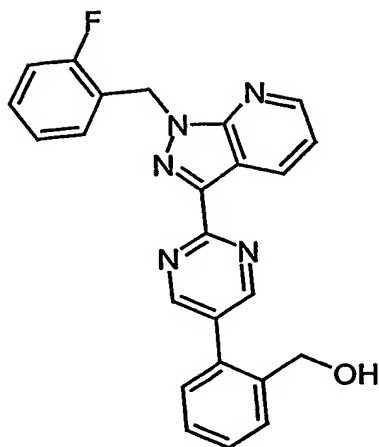
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
24		<p>LC/MS (Methode D): <math>R_t = 4.77</math> min.  MS (ESIpos): <math>m/z = 412.2</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>  <math>R_f = 0.75</math> (Toluol/Ethylacetat 1:1)  <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 3.98</math> (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 7.28 (t, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.51 (q, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.38 (s, 2H).</p>
25		<p>LC/MS (Methode D): <math>R_t = 4.80</math> min.  MS (ESIpos): <math>m/z = 412.2</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>  <math>R_f = 0.80</math> (Toluol/Ethylacetat 1:1)  <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 3.86</math> (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (q, 1H), 7.23-7.53 (m, 7H), 8.68 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.28 (s, 2H).</p>
26		<p>LC/MS (Methode D): <math>R_t = 4.82</math> min.  MS (ESIpos): <math>m/z = 400.5</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 5.90</math> (s, 2H), 7.10-7.64 (m, 8H), 7.79 (t, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.19 (s, 2H).</p>

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.86$ min. MS (ESIpos): $m/z = 412.48$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.09-7.57 (m, 9H), 8.69 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.10 (s, 2H).
28		LC/MS (Methode D): $R_t = 5.07$ min. MS (ESIpos): $m/z = 450.22$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 6.00$ (s, 2H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.63-7.91 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.12 (s, 2H).
29		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.55$ min. MS (ESIpos): $m/z = 407.24$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 5.90$ (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.23-7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.37 (s, 2H).

**Beispiel 30**

(2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}phenyl)-methanol

- 77 -



200 mg (0.52 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6), 90 mg (0.62 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 40 mg (0.05 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)-chlorid und 200 mg (0.62 mmol) Cäsiumcarbonat werden in 2 ml DME aufgenommen und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt, so dass man 111 mg (52 % d.Th.) des Produktes erhält.

HPLC:  $R_t = 4.53$  min.

LC/MS (Methode C):  $R_t = 4.17$  min.

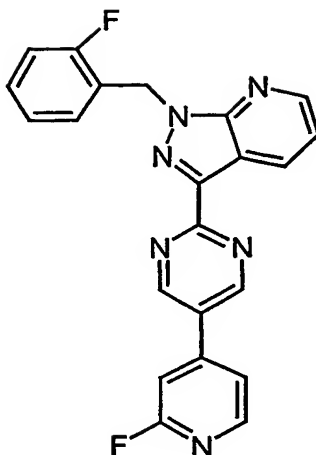
MS (ESIpos):  $m/z = 412$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.92-7.70 (m, 9H), 8.64 (d, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.03 (d, 1H).

### **Beispiel 31**

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-fluor-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 78 -



120 mg (0.31 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden unter Argon in 10 ml DMF gelöst und mit  
5 121 mg (0.31 mmol) 2-Fluor-4-(tributylstannyl)pyridin (Beispiel XX) und 13 mg (0.02 mmol) Dichlorbis-(triphenylphosphin)palladium versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 110°C gerührt. Man verdünnt mit DCM und extrahiert mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.  
10 Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 41 mg (32 % d.Th.) des Produktes.

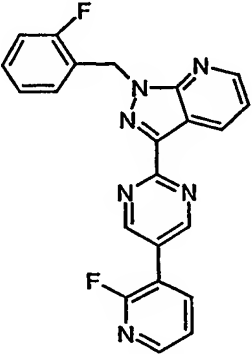
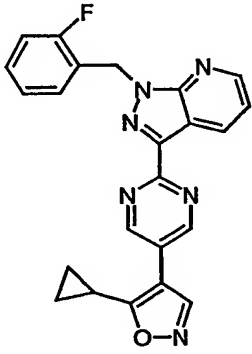
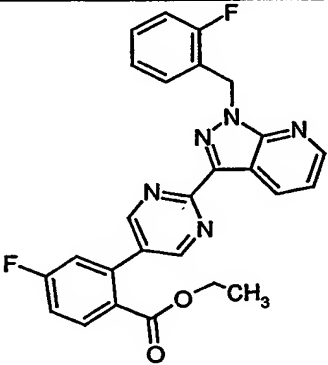
LC/MS (Methode D):  $R_t = 4.17$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 401.25$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

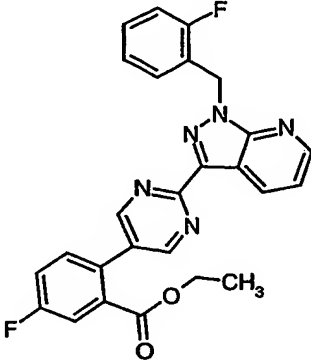
$R_f = 0.67$  (Toluol/Ethylacetat 2:1)

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5.91$  (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.30 (s, 2H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift  
20 des Beispiels 31 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
32		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.31$ min. MS (ESIpos): $m/z = 401.5$ (M+H) <sup>+</sup> $R_f = 0.27$ (Toluol/Ethylacetat 2:1) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 5.91$ (s, 2H), 7.11-7.42 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.34-8.48 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.25 (s, 2H).
33		HPLC: $R_t = 4.90$ min. MS (ESIpos): $m/z = 413.1$ (M+H) <sup>+</sup> $R_f = 0.33$ (DCM/Methanol 20:1) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.03$ -1.11 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.23 (s, 2H).
34		HPLC: $R_t = 5.18$ min. MS (ESIpos): $m/z = 472$ (M+H) <sup>+</sup> $R_f = 0.66$ (DCM/Ethylacetat 1:1) <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1.08$ (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.11-7.60 (m, 7H), 8.11 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.81 (d, 3H).

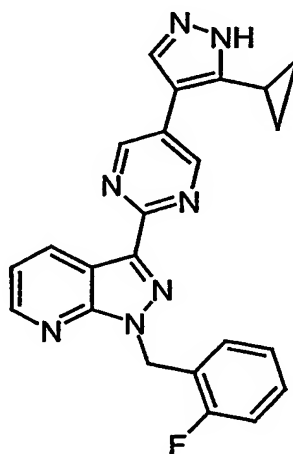


Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35		HPLC: $R_t = 5.16$ min. MS (ESIpos): $m/z = 472$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> $R_f = 0.66$ (DCM/Ethylacetat 1:1) <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.09$ (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.11-7.51 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.92 (d, 3H).

**Beispiel 36**

3-[5-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



90 mg (0.20 mmol) (2E)-1-Cyclopropyl-3-(dimethylamino)-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2-propen-1-on (Beispiel XXVI, Schritt 2) werden unter Argon in 3 ml absolutem Methanol gelöst. Man gibt 102 mg (2.03 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt 2 Stunden unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 48 mg (58 % d.Th.) des Produktes.

HPLC:  $R_t = 4.37$  min.

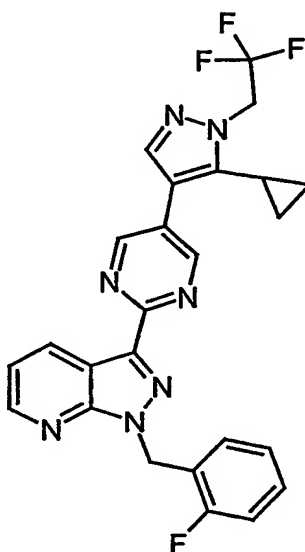
10

MS (ESIpos):  $m/z = 412$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$R_f = 0.36$  (DCM/Methanol 20:1).

### Beispiel 37

- 5     3-{5-[5-Cyclopropyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-pyrimidinyl}-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 10     Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 36 unter Verwendung von 2,2,2-Trifluorethylhydrazin hergestellt. Die Ausbeute des Produktes liegt bei 9 % d.Th.

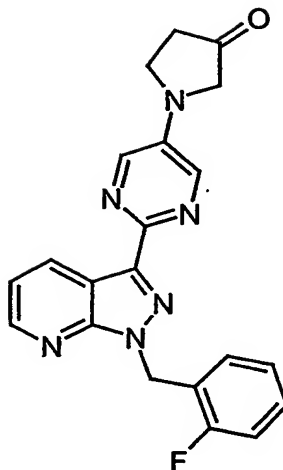
LC/MS (Methode A):  $R_t = 2.87$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 15      $R_f = 0.70$  (DCM/Methanol 20:1).

### Beispiel 38

1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinon



100 mg (0.26 mmol) (3R)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol (Beispiel XIX, Schritt 3) werden unter Argon in eine frisch hergestellte Lösung aus 0.11 ml Triethylamin und 33  $\mu$ l DMSO eingebracht und die resultierende Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man 73 mg (0.46 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und rührt 1 Stunde bei 0°C nach. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt bei dieser Temperatur über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml destilliertem Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird jeweils einmal mit 1 molarer Salzsäure und destilliertem Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 5 mg (5 % d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode C):  $R_t$  = 3.85 min.

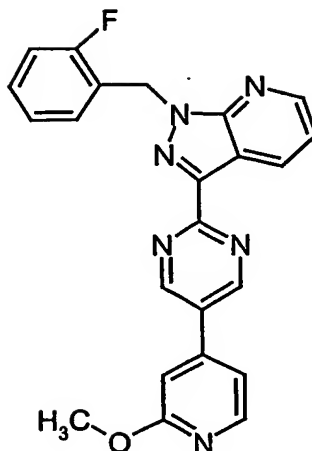
MS (ESIpos):  $m/z$  = 389.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$R_f$  = 0.36 (DCM/Ethylacetat 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.74 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.10-7.48 (m, 5H), 8.42 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

## Beispiel 39

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-methoxy-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin



30 mg (0.08 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-fluor-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 31) werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 32 mg  
5 (0.60 mmol) Natriummethanolat versetzt. Die Lösung wird für 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Man verdünnt die Lösung mit DCM und extrahiert zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 34 mg des Produktes.

10 LC/MS (Methode C):  $R_t = 3.64$  min.

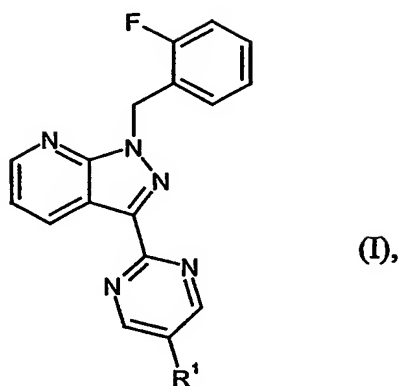
MS (ESIpos):  $m/z = 413.4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$R_f = 0.80$  (DCM/Methanol 20:1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.99$  (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.71 (d, 1H),  
15 8.93 (d, 1H), 9.21 (s, 2H).

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel



5

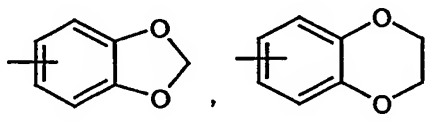
in welcher

R<sup>1</sup> C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

10

oder eine Gruppe der Formel

15



oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe -NHR<sup>2</sup>, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist, und

20

$R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

oder

5

C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert ist, bedeuten

10

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

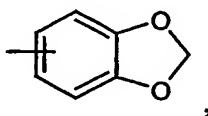
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

15

$R^1$  Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, und C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

20

oder ein Gruppe der Formel



oder

25

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy und Oxo substituiert ist, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist und

$R^2$  C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,

oder

5 Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

10

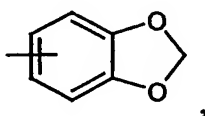
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

15

$R^1$  Phenyl oder Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluor-ethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Cyclopropyl oder Hydroxymethyl substituiert sind

oder eine Gruppe der Formel

20



oder

25

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxymehtyl und Oxo substituiert ist, und

$R^2$  Methyl,

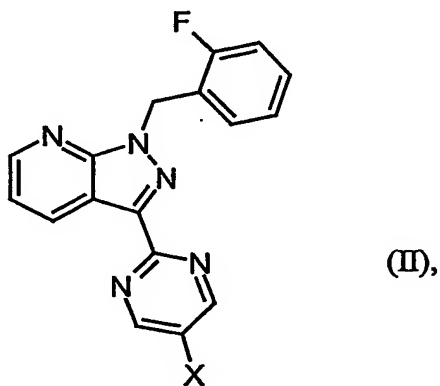
oder

5                   Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position  
durch Oxo substituiert ist, und das gegebenenfalls durch Methyl  
substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

10       4.    Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV), (VI) und (VII),  
dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel



15

in welcher X Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel

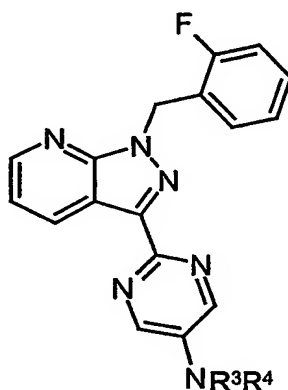
20



in welcher



$R^3$ ,  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe  $-NHR^2$ , Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit  $-OR^5$  substituiert ist, und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,  $R^5$  eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeuten in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel

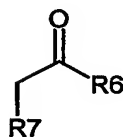


(IV),

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

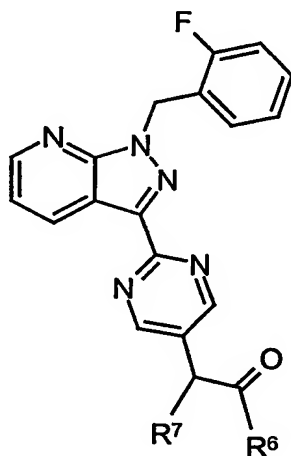


(V),

in welcher

$R^6$  Cycloalkyl,  $R^7$  Wasserstoff oder  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit der  $CH_2CO$ -Gruppe, an der sie gebunden sind, Cycloalkyl, das durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste substituiert sein kann, bedeuten in einem inerten

Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



(VI)

5 umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

10



in welcher

A  $-B(OR^9)_2$  oder  $-Sn(C_1-C_6\text{-Alkyl})_3$  wobei

15

$R^9$  Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl oder beide Reste zusammen eine  $-CH_2CH_2-$  oder  $-(CH_3)_2C-C(CH_3)_2-$  Brücke bilden

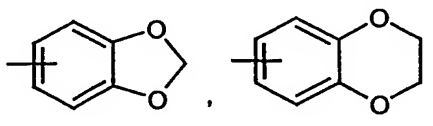
und

20

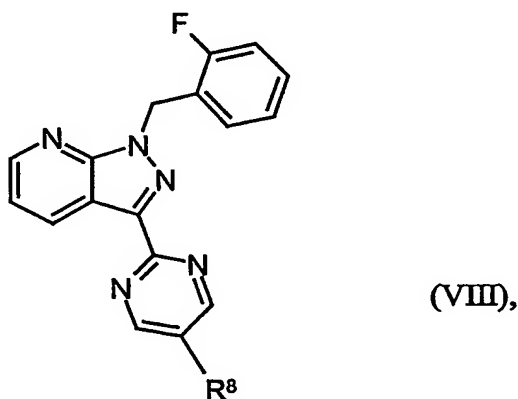
$R^8$   $C_6-C_{10}$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano,  $C_1-C_6$ -Alkoxy,  $C_1-C_6$ -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl,

Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder eine Gruppe der Formel



bedeuten, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen der Formeln (IV), (VI) und (VIII) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 15
5. Erfindungsgemäße Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 20
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
- 5
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 10
9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
10. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 15
11. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3 .
- 20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/07238

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D471/00 A61K31/00 A61P25/00 //C07D471/04,231:00,221:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 49 460 A (BAYER AG) 28 May 1998 (1998-05-28) page 7, line 16 - line 30 ---	1-11
A	DE 198 46 514 A (BAYER AG) 20 April 2000 (2000-04-20) Formel 1, page 23, line 53 - line 67 ---	1-11
A	DE 198 34 045 A (BAYER AG) 3 February 2000 (2000-02-03) page 7, line 13 - line 20 ---	1-11
A	DE 198 34 047 A (BAYER AG) 3 February 2000 (2000-02-03) page 17, line 3 - line 18 -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

18 November 2003

Date of mailing of the International search report

02/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
**PCT/EP 03/07238**

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19649460	A	28-05-1998	DE 19649460 A1	28-05-1998
			AU 729642 B2	08-02-2001
			AU 5482398 A	22-06-1998
			BR 9714363 A	21-03-2000
			CN 1238773 A ,B	15-12-1999
			CZ 9901850 A3	11-08-1999
			EE 9900211 A	15-12-1999
			WO 9823619 A1	04-06-1998
			EP 0944631 A1	29-09-1999
			HU 0000562 A2	28-10-2000
			JP 2001505567 T	24-04-2001
			NO 992400 A	19-05-1999
			NZ 335890 A	23-02-2001
			SK 67699 A3	14-02-2000
			TR 9901172 T2	23-08-1999
			TW 403746 B	01-09-2000
			ZA 9710573 A	10-06-1998
DE 19846514	A	20-04-2000	DE 19846514 A1	20-04-2000
			AU 6330099 A	01-05-2000
			CA 2346698 A1	20-04-2000
			WO 0021954 A1	20-04-2000
			EP 1119566 A1	01-08-2001
			JP 2002527435 T	27-08-2002
DE 19834045	A	03-02-2000	DE 19834045 A1	03-02-2000
			AU 5160499 A	21-02-2000
			WO 0006567 A1	10-02-2000
			EP 1104421 A1	06-06-2001
			JP 2002521481 T	16-07-2002
DE 19834047	A	03-02-2000	DE 19834047 A1	03-02-2000
			AU 5283999 A	21-02-2000
			WO 0006568 A1	10-02-2000
			EP 1102767 A1	30-05-2001
			JP 2002521482 T	16-07-2002

## INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Einzelzeichen

PCT/EP 03/07238

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/00 A61K31/00 A61P25/00 //C07D471/04,231:00,221:00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 49 460 A (BAYER AG) 28. Mai 1998 (1998-05-28) Seite 7, Zeile 16 - Zeile 30 ----	1-11
A	DE 198 46 514 A (BAYER AG) 20. April 2000 (2000-04-20) Formel 1, Seite 23, Zeile 53 - Zeile 67 ----	1-11
A	DE 198 34 045 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 7, Zeile 13 - Zeile 20 ----	1-11
A	DE 198 34 047 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 17, Zeile 3 - Zeile 18 -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*8\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

18. November 2003

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

02/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Zeichen

PCT/EP 03/07238

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19649460 A	28-05-1998	DE 19649460 A1	28-05-1998
		AU 729642 B2	08-02-2001
		AU 5482398 A	22-06-1998
		BR 9714363 A	21-03-2000
		CN 1238773 A , B	15-12-1999
		CZ 9901850 A3	11-08-1999
		EE 9900211 A	15-12-1999
		WO 9823619 A1	04-06-1998
		EP 0944631 A1	29-09-1999
		HU 0000562 A2	28-10-2000
		JP 2001505567 T	24-04-2001
		NO 992400 A	19-05-1999
		NZ 335890 A	23-02-2001
		SK 67699 A3	14-02-2000
		TR 9901172 T2	23-08-1999
		TW 403746 B	01-09-2000
		ZA 9710573 A	10-06-1998
DE 19846514 A	20-04-2000	DE 19846514 A1	20-04-2000
		AU 6330099 A	01-05-2000
		CA 2346698 A1	20-04-2000
		WO 0021954 A1	20-04-2000
		EP 1119566 A1	01-08-2001
		JP 2002527435 T	27-08-2002
DE 19834045 A	03-02-2000	DE 19834045 A1	03-02-2000
		AU 5160499 A	21-02-2000
		WO 0006567 A1	10-02-2000
		EP 1104421 A1	06-06-2001
		JP 2002521481 T	16-07-2002
DE 19834047 A	03-02-2000	DE 19834047 A1	03-02-2000
		AU 5283999 A	21-02-2000
		WO 0006568 A1	10-02-2000
		EP 1102767 A1	30-05-2001
		JP 2002521482 T	16-07-2002